

**Diplomarbeit**

**Empfehlungen zur Antibiotika-Prophylaxe in der  
Zahnmedizin auf Basis der bestehenden Literatur  
Erstellung einer Antibiotika-Leitlinie**

eingereicht von

**Christina Prüser**

Geb.Dat.: 30.04.1986

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der Zahnheilkunde (Dr. med. dent.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie  
der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz**

unter der Anleitung von

Univ.- Prof. DDr. Norbert Jakse/ OA Dr. Stephan Acham

Graz, 26.7.2012

Christina Prüser

## Eidesstattliche Erklärung

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am .....

.....  
Christina Prüser

Zum Zweck der vereinfachten Lesbarkeit wurde auf eine geschlechterspezifische Formulierung verzichtet.

## Danksagungen

Mein Dank gilt:

Herrn *Univ-Prof. DDr. Norbert Jakse* (Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie; Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz) für die freundliche Vermittlung und Überlassung dieses Themas.

Herrn *OA Dr. Stephan Acham* (Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie; Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz) für die freundliche Unterstützung dieser Arbeit sowie die wegweisenden Ratschläge und fachlich konstruktiven Diskussionen.

Ich danke auch speziell meiner Familie, besonders meiner Mutter und meinen Schwestern, die mich während des ganzen Studiums unterstützt haben.

# **Zusammenfassung**

## **Zielsetzung:**

Anhand einer Literaturrecherche gesammelter Publikationen, bestehender Empfehlungen und Richtlinien zur Antibiotikagabe in der Zahnmedizin soll ein Leitfaden für die prophylaktische Antibiotikagabe in der zahnärztlichen Praxis erstellt werden.

## **Material und Methodik:**

Mittels PubMed-Suche, allgemeiner Google-Suche und Google-Scholar, über offizielle medizinische Internetseiten wie zum Beispiel der „Lups Foundation“ und medizinischer Fachgesellschaften wurde Literatur zu „Antibiotikagabe in der Zahnmedizin“ gesammelt. Basierend auf den Ergebnissen wurde ein Leitfaden für die prophylaktische Antibiotikagabe in der Zahnmedizin erstellt.

## **Resultate:**

Eine Durchsicht der Literatur von den Jahren 1969-2012 ergab eine Publikationsliste von 54 Originalarbeiten, 31 Übersichtsarbeiten, 13 Stellungnahmen/Richtlinien/Empfehlungen, 17 Buchbeiträgen und drei Internetquellen. Insgesamt wurden 118 Literaturangaben ausgewählt.

Es bestehen divergierende Empfehlungen für die perioperative Antibiotikaphylaxe in der Zahnmedizin.

## **Konklusion:**

Nach dem aktuellen Stand der Literatur gibt es zur perioperativen Antibiotikaphylaxe wenige einheitliche Richtlinien welche auf entsprechenden Studien basieren.

In Zusammenschau von Expertenmeinungen und Erfahrungen der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz, wurden „Grazer Empfehlungen zur perioperativen Antibiotikaphylaxe“ zusammengefasst.

## **Abstract**

### **Aim of Study:**

On basis of literature research, existing recommendations and guidelines regarding antibiotic schemes and treatment in dental medicine, recommended practice for prophylactic use of antibiotics should be pointed out.

### **Materials and Methods:**

Literature research was conducted by using pub-med, google, google-scholar, and official medical internet pages such as „Lups Foundation” or different medical associations. Topic searched for was “antibiotics in dental medicine”. Based upon those findings and results, a recommended practice for prophylactic use of antibiotics was summarized.

### **Results:**

In total 118 references concerning antibiotics in dental medicine could be identified. Literature found was published between 1969 and 2012, there were 54 original papers, 31 reviews, 13 statements/guidelines, 17 book entries and three internet sources. Solid evidence on perioperative antibiotic use is rare and randomly published.

### **Conclusion:**

On basis of this literature research, existing literature lacks a sound guideline of perioperative use of antibiotics.

Expert opinions on this topic and expert knowledge of the oral and maxillofacial surgery of the medical university Graz were used to point out the “Grazer recommendations of perioperative antibiotic use”.

# Inhaltsverzeichnis

<b>DANKSAGUNGEN</b> .....	<b>III</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>V</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VI</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VIII</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>IX</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>X</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Thematik und Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Ziel der Arbeit</b> .....	<b>3</b>
<b>2 GRUNDLAGEN</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Mikrobiologie</b> .....	<b>4</b>
2.1.1 Keime der Mundhöhle.....	5
<b>2.2 Pathologie/Pathophysiologie</b> .....	<b>8</b>
2.2.1 Infektion .....	8
<b>2.3 Pharmakologie</b> .....	<b>14</b>
2.3.1 Geschichte der Antibiotika .....	14
2.3.2 Grundprinzip der Antibiotika .....	15
2.3.3 Einteilung antibakterieller Wirkstoffe .....	15
2.3.4 Einteilung der Antibiotika .....	18
2.3.5 Begriffe zur Beschreibung der Aktivität von Antibiotika in vitro .....	21
2.3.6 Für die Zahnmedizin relevante Antibiotika .....	22
2.3.7 Nebenwirkungen der Antibiotika .....	30
2.3.8 Spezielle Situationen .....	31
2.3.9 Antibiotikagabe in der Zahnmedizin .....	31

<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODE</b> .....	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>35</b>
4.1	Allgemeine Empfehlungen zur perioperativen Antibiotikaphylaxe .....	37
4.2	Empfehlungen bei speziellen Zahnmedizinischen Eingriffen .....	40
4.3	Empfehlungen für spezielle Risikopatienten .....	42
4.3.1	Lokale Risikofaktoren .....	42
4.3.2	Systemische Risikofaktoren .....	44
4.4	„Grazer Empfehlungen“ zur prophylaktischen AB-Gabe .....	49
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>52</b>
<b>6</b>	<b>KONKLUSION</b> .....	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>65</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
AAOS	American Academy of Orthopaedic Surgeons
AB	Antibiotika
ADA	American Dental Association
AHA	American Heart Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft
BP	Bisphosphonate
BRONJ	Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers
BSCA	British Society for Antimicrobial Chemotherapie
CHX	Chlorhexidin-Digluconat
DNS/DNA	Desoxyribonukleinsäure
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
ESC	European Society of Cardiology
IE	Infektiöse Endokarditis
KG	Körpergewicht
LPS	Lipopolysaccharid
MBK	Minimale bakterizide Konzentration
MHK	Minimale Hemmkonzentration
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
ONJ	Osteonecrosis of the jaw
ORN	Osteoradionecrosis
PAP	Perioperative Antibiotika-Prophylaxe
PEG	Paul Ehrlich-Gesellschaft
RNS/RNA	Ribonucleinsäure
SLE	systemic lupus erythematosus
TEP	(Gelenks)-Totalendoprothesen

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wirksamkeit der Antibiotika (54) .....	15
Abbildung 2: Angriffspunkt der Antibiotika (55) .....	17
Abbildung 3: Penicillin V (58) .....	24
Abbildung 4: Amoxicillin (58) .....	24
Abbildung 5: Amoxicillin/Clavulansäure (58) .....	25
Abbildung 6: Cefalexin (58) .....	27
Abbildung 7: Clindamycin (58) .....	27
Abbildung 8: Azithromycin (64) .....	28
Abbildung 9: Clarithromycin (65) .....	29

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der oralen Mikroorganismen (20) .....	7
Tabelle 2: Betalactam-Antibiotika (modifiziert) (58) .....	19
Tabelle 3: Übrige Antibiotika (58) .....	20
Tabelle 4: Publikationsliste .....	36
Tabelle 5: „Single-Shot“-Antibiotikagabe (3) .....	40
Tabelle 6: Möglichkeiten der Antibiose (19) .....	40
Tabelle 7: Empfehlungen bei speziellen zahnmedizinischen Eingriffen.....	41
Tabelle 8: Antibiotikaprophylaxe zur Bisphosphonattherapie (4) .....	43
Tabelle 9: Orale Endokarditisprophylaxe-Zusammenfassung bestehender Guidelines .....	46
Tabelle 10: Orale Endokarditisprophylaxe-Empfehlungen der Fachgesellschaften für Kinder .....	46
Tabelle 11: Antibiotikaprophylaxe bei immungeschwächten Patienten .....	48
Tabelle 12: Antibiotikaprophylaxe bei TEP Patienten .....	48
Tabelle 13: Möglichkeiten der Antibiose (19) .....	50
Tabelle 14: „Single-Shot“-Antibiotikagabe (modifiziert) (77) .....	51

# 1 Einleitung

## 1.1 *Thematik und Hintergrund*

Sinn der Antibiotikagabe ist das Behandeln oder Verhindern von Infektionen. Deshalb werden Antibiotika therapeutisch und prophylaktisch eingesetzt.

Odontogene Infektionen sind die häufigsten Auslöser für Infektionen der Knochen- und Weichgewebe im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. Lokal entzündliche Prozesse kommen im zahnmedizinischen Bereich sehr häufig vor und bedürfen in besonderen Fällen auch einer Antibiotikagabe zur Therapie der Infektionen. Abhängig von der Abwehrlage des Patienten können sich lokale Herdgeschehen durch eine hämatogene, bakterielle Aussaat systemisch ausbreiten. Somit wird auch eine mögliche septische Metastasierung durch eine zeitgerechte Antibiotikatherapie verhindert. (1,2)

Prophylaktisch kommen Antibiotika in der Zahnmedizin dann zum Einsatz, wenn ein Risiko der lokalen oder systemischen Infektionsausbreitung besteht. Ziel ist es, lokale oder systemische Komplikationen nach einem chirurgischen Eingriff zu minimieren oder sogar zu verhindern. (3)

Ein lokal-entzündliches, postoperatives Risiko haben vor allem Patienten nach Strahlentherapie und Bisphosphonattherapie. Auch bestehen chirurgische Risikosituationen wie eine verlängerte Operationsdauer, Knochen-und Hartgewebsaugmentationen, komplexe Implantationen, etc., welcher einer Prophylaxe bedürfen. (4-7) Allgemein wird unsere Mundhöhle und somit der Operationsbereich in der Wundklassifikation als sauber-kontaminiert eingestuft und die geringe Wahrscheinlichkeit einer möglichen postoperativen lokalen Infektion wird mit 8% angegeben. (3)

Jegliche Manipulation an Gingiva und Parodont kann zu einer Invasion von Bakterien in den Blutkreislauf und folglich zu einer Bakteriämie führen, welche grundsätzlich durch ihre transiente Dauer im Blut gekennzeichnet ist. (8). Risiken für postoperative Komplikationen bestehen insbesondere bei Hochrisikopatienten wie immungeschwächte Patienten und Patienten mit Herzklappenerkrankungen welche der Gefahr eines Bakteriämie-induzierten Folgegeschehens unterliegen.

Allgemein variiert das Eintreten einer Bakteriämie bei einer Zahnextraktion zwischen 10-100%, Bakteriämien nach parodontal-chirurgischen Eingriffen werden mit 36-88% angegeben. (9-13) Zusätzlich gibt es sehr viele Studien welche Bakteriämien nach täglichen Aktivitäten beschreiben; wie zum Beispiel normales Zähneputzen und das Verwenden von Zahnseide (20-68%); Verwenden eines hölzernen Zahnstochers (20-40%)

und sogar das Kauen von Speisen verursacht eine bakterielle Aussaat bis zu 51%. (9,10,14,15). Studien mit dem Nachweis der Effektivität von Antibiotika, Bakteriämien induzierte Infektionen zu vermeiden, gibt es allerdings nicht. (16)

Im Gegensatz zu einem seltenen Auftreten einer postoperativen Infektion, kommen Nebenwirkungen der AB-Gabe wie gastrointestinale Störungen und Hautveränderungen häufig vor. Komplikationen wie ein anaphylaktischer Schockzustand treten sehr selten auf, allerdings muss beachtet werden, dass dieser zum Tod führen kann und deshalb große Aufmerksamkeit darauf gerichtet werden muss. Auch wird in Richtlinien darauf hingewiesen, dass das Risiko eines Schockzustandes durch AB hervorgerufen größer ist, als das Nutzen von AB, eine infektiöse Endokarditis als Folgegeschehen einer Bakteriämie mit bakterieller Absiedelung zu vermeiden. (16) Die vermehrte Gabe von Antibiotika birgt immer die Gefahr des Erzeugens von Keimresistenzen. In den letzten 30 Jahren wird ein deutlicher Anstieg beobachtet. (17) Allerdings führt eine Einmalgabe von AB nicht relevant zu Resistenzen. (16) Die Einmalgabe von Amoxicillin und Ampizillin, welche beispielsweise bei der Endokarditisprophylaxe zur Anwendung kommen, ist in Bezug auf Nebenwirkungen sehr sicher. (18)

Aufgrund des Fehlens von wissenschaftlichen Nachweisen der Effektivität von AB vor allem im Bereich der Prophylaxe und des fraglichen Nutzen/Risikofaktors treten im klinischen Alltag seitens der Zahnärzte immer wieder Fragen zur Notwendigkeit und zum richtigen Einsatz der Antibiotika auf. Viele unterschiedliche Stellungnahmen und Publikationen mit fehlender Beweiskraft, vor allem in Bezug auf die prophylaktische Antibiotikagabe führen zu Unklarheiten, welche häufig zu einem Fehleinsatz der Antibiotika, geführt haben.

*„Die in der Oralchirurgie geübte Verordnungspraxis von Antibiotika ist hinsichtlich der Indikationsstellung, in der Wahl des Antibiotikums und der Verabreichungsdauer sehr vom Behandler abhängig. Sie erfolgt nicht selten gewohnheitsmäßig, zur forensischen Absicherung, aufgrund der Erwartungshaltung der Patienten nach raschem Erfolg und insgesamt zu wenig restriktiv. Aufgrund möglicher Neben- und Wechselwirkungen muss jedoch der Einsatz von AB einer sorgfältigen Abwägung unterzogen werden.“ (19)*

## ***1.2 Ziel der Arbeit***

Ziel dieser Arbeit ist die Literaturrecherche zum Thema der Antibiotikaphylaxe in der Zahnmedizin.

Ergebnisse unterschiedlicher Originalarbeiten und Übersichtsarbeiten, sowie Stellungnahmen und Leitlinien werden zusammengefasst, dargestellt und diskutiert. Daraus resultierend wird eine Empfehlung für die Praxis erstellt.

## 2 Grundlagen

In diesem Kapitel werden die Grundlagen zur Antibiotikatherapie behandelt. Relevante Bereiche aus den Fachgebieten *Mikrobiologie*, *Pathologie/Pathophysiologie* und *Pharmakologie* werden beschrieben.

### 2.1 Mikrobiologie

Die Mundhöhle ist dicht besiedelt mit Mikroorganismen. Die größte Dichte dieser Mikroorganismen ist in der Plaque nachweisbar, aber auch die Zunge und die gesamte Mund- und Wangenschleimhaut werden von Bakterien besiedelt. Bakterien, Viren, Protozoen und Pilze bilden eine bunte Mischflora und stehen in der Zahnmedizin im Vordergrund. Über 500 unterschiedliche Mikroorganismen und über 200 unterschiedliche Bakterienarten konnte von der Mundhöhle isoliert werden. Hauptbesiedler unserer Mundhöhle sind Streptokokken der viridans Gruppe (*mitis*, *sanguis*, etc.). Auch bietet unsere Mundhöhle optimale Voraussetzung für das Überleben und Vermehren von Mikroorganismen (feuchtes Milieu, gleichbleibende Temperatur, unterschiedliche Oberflächenbeschaffenheiten). (8,20)

**Bakterien** sind einzellige, selbstständig lebensfähige Kleinlebewesen (auch als Prokaryonten bezeichnet). Sie haben keinen echten Zellkern. Somit liegt ihre DNS (Desoxyribonucleinsäure), das gesamte Erbmateriale, ohne Schutz einer Kernhülle, frei im Zytoplasma (Kernäquivalent). Ihre DNS können sie in Form von Plasmiden tragen (z.B. mit Resistenzfaktoren). Bakterien bilden eigenständig ihre RNS (Ribonucleinsäure). (21)

Je nach Färbeverhalten teilt man nach Dr. H. C. Gram, Bakterien in *Gram-positive* (blau) und *Gram-negative* Mikroorganismen ein. Die hängt vom Aufbau ihrer Zellhülle ab. Gram-positive Bakterien haben eine dicke Zellwand und nehmen den blauen Farbstoff auf. (22)

### 2.1.1 Keime der Mundhöhle

Die normale Mundhöhlenflora (physiologische Kolonisationsflora/Standardflora) ist im Sinne eines mikrobiellen Antagonismus an der Unterdrückung pathogener Keime beteiligt und verhindert deren Vermehrung. Aufgrund von Kolonisationsresistenzen haben sie Vorteile gegenüber Krankheitserregern.

In der physiologischen Standardflora findet man auch fakultativ pathogene Keime, die sich zu Krankheitserregern entwickeln können, wenn sich der Gleichgewichtszustand zwischen der mikrobiellen Gastflora und dem Wirtsorganismus zu Gunsten der fakultativ pathogenen Keime verschoben hat. Dann spricht man von einer pathologischen Kolonisationsflora. Mechanismen hierfür sind die Selektion resistenter pathogener Keime in der Mundhöhlenflora oder die Wachstumsvorteile der von außen kommenden Erreger. Besiedelnde Keime können so dem Makroorganismus schaden und Entzündungen, Infektionen werden ausgelöst. (21,23)

Ausgang für viele dentale Infektionen ist ein breitgefächertes Spektrum an Bakterien.

Dichte Ansammlungen von Mikroorganismen adhären an der Zahnoberfläche und bilden die Plaque, welche den Ausgangspunkt, den primären ätiologischen Faktor für alle möglichen, darauf folgenden Infektionen darstellt.

Demineralisation des Zahnes aufgrund von Säurebildung und Fermentation von Kohlenhydraten führt zu Karies. Bakterien bilden zusätzlich toxische Stoffwechselprodukte welche dem umliegenden Gewebe schaden und zu Erkrankungen des Parodonts führen können (Gingivitis, Parodontitis, parodontaler Abszess, Pericoronitis, Periimplantitis). Fortleitend über Karies können Erkrankungen des Endodonts entstehen (Pulpitis, periapikaler Abszess, periapikales Granulom).

Folge von Karies, Gingivitis, Abszessen, kann die Ausbreitungen in angrenzende anatomische Strukturen sein. Diese bieten einen möglichen Ausgangspunkt für schwere Folgeerkrankungen. Zu betonen ist, dass Infektionen des Zahnes und des Zahnhalteapparates weltweit zu den häufigsten Infektionskrankheiten zählen. (20,22)

In der supra- und subgingivalen physiologischen Plaque unserer Mundhöhle befinden sich mehr als 80% gram-positive Keime (Streptokokken und Aktinomyzeten), sowie rund 15% gram-negative anaerobe Stäbchen (Fusobakterien und Bakteroides).

Bei einer chronischen Gingivitis treten rund 60% gram-positive fakultative anaerobe Stäbchen und Kokken, als auch 30% gram-negative anaerobe Stäbchen, auf.

Bei der chronischen Parodontitis verschiebt sich das Gleichgewicht zu Gunsten der gram-negativen anaeroben Stäbchen, Fusobakterien und Bakteroides (75%). Gram-positiv fakultative anaerobe Stäbchen und Kokken kommen bis zu 25% vor. (20,22)

	Gram-positive Bakterien		Gram-negative Bakterien	
<i>Prokaryonten</i>	<i>Fakultativ anaerob</i>	<i>Strikt anaerob</i>	<i>Fakultativ anaerob</i>	<i>Strikt anaerob</i>
<i>Kokken</i>	<b>Streptococcus</b> -S. anginosus (milleri) -S. mutans -S. sanguinis -S. mitis -S. intermedius	<b>Peptostreptococcus</b> -P. micros  <b>Peptococcus</b>	<b>Neisseria</b>  <b>Branhamella</b>	<b>Veillonella</b> -V. parvula
<i>Stäbchen</i>	<b>Actinomyces</b> -A. naeslundii -A. viscosus -A. odontolyticus -A. israelii  <b>Propionibakterium</b>  <b>Rhotia</b> -R. dentocariosa  <b>Lactobacillus</b> -L. oris -L. acidophilus -L. salivarius -L. buccalis	<b>Eubacterium</b> -E. nodatum -E. saburreum -E. timidum -E. brachy -E. alactolyticum  <b>Bifidobacterium</b> -B. dentium	<b>Actinobacillus</b> -A. actinomycetemcomitans  <b>Capnocytophaga</b> -C. ochracea -C. gingivalis -C. sputigena  <b>Campylobacter</b> -C. rectus -C. curvus -C. showae  <b>Eikenella</b> -E. corrodens  <b>Haemophilus</b> -H. aphrophilus -H. segnis	<b>Porphyromonas</b> -P. gingivalis -P. endodontalis  <b>Prevotella</b> -P. intermedia -P. nigrescens -P. melaninogenica -P. denticola -P. loescheii -P. oris -P. oralis  <b>Bacteroides</b> -T. forsyth. -B. gracilis  <b>Fusobacterium</b> -F. nucleatum -F. peridonticum  <b>Selenomonas</b> -S. sputigena -S. noxia
<i>Spirochäten und Mykoplasmen</i>	<b>Mycoplasmen</b> -M. orale -M. salivarium -M. hominis		<i>Spirochäten der ANUG:</i> <b>Treponema sp.</b> -T. denticola -T. socranskii -T. pectinovorum -T. vincentii	
<i>Eukaryonten</i>	<b>Candida</b> -C. albicans	<b>Entamoeba</b>	<b>Trichomonas</b>	

Tabelle 1: Klassifikation der oralen Mikroorganismen (20)

## 2.2 Pathologie/Pathophysiologie

### 2.2.1 Infektion

„Eine Infektion sind die Ansiedlung, Wachstum und Vermehrung von Mikroorganismen in einem Makroorganismus, wenn dieser Abwehrreaktionen und/oder Schädigungen zeigt. Eine Infektion ist also die Auseinandersetzung zwischen einem mikrobiellen Erreger und einem Wirten.“ (21)

- *Exogene Infektionen*: Erreger von Umgebung übertragen
- *Endogene Infektion*: Infektionsquelle ist die körpereigene Flora

#### Ablauf einer Infektion (21):

- 1) Übertragung des Erregers auf den Ort der Infektion=Kolonisation
- 2) Ansiedeln und Vermehren des Erregers am Infektionsort=Vermehrung
- 3) Schädigung des Wirten, durch Vermehrung, Toxine und Entzündungsreaktionen

Empfänglichkeit, Empfindlichkeit (Sensibilisierung), die natürliche Resistenz des Wirtsorganismus, sowie die Menge, Art und Virulenz des Erregers bestimmen die Art, Dauer und Erscheinung der induzierten Krankheit. (24)

Die Empfänglichkeit eines Wirtsorganismus ist Voraussetzung für die Anhaftung und Ansiedlung von Mikroorganismen. Abhängig vom Erreger kann er lokal oder allgemein empfänglich sein. Erreger besiedeln den Wirten in dem sie sich extrazellulär, interstitiell oder superfiziell anhaften und sich vermehren. Schafft es der Wirt über das Abwehrsystem nicht den Erreger zu eliminieren kommt es zu einer **lokalen Infektion**. Folglich kann es zu einem Ausbruch aus der Wirtszelle kommen und eine **systemische, hämatogene oder lymphogene Verschleppung** ist die Folge. (24)

#### 2.2.1.1 Lokale Infektionen

Verletzungen (Traumen), Verbrennungen, ärztliche Eingriffe (iatrogen) können zu Gewebszerstörungen führen welche Infektionen zur Folge haben.

Bei lokalen Gewebsschäden bleibt der Erreger an der Eintrittsstelle. Infektionen können durch den Erreger selbst, seine Zerfallsprodukten, seiner intrazellulären Vermehrung,

seinen Exkreten oder aber auch durch den Wirt und seiner Immunreaktion selber ausgelöst werden. Es kommt zu Entzündungen. Rötung, Schwellung, Wärme und Schmerzen sind die klassischen Zeichen von Wundinfektionen. Eitrige Sekrete treten sehr häufig als Begleitsymptome auf.

Entzündliche Prozesse können sich aus primären Wundinfektionen in umliegende Bindegewebsräume ausbreiten. Superinfektionen sind die Folge. Beispielsweise kann durch eine Perikoronitis, welche häufig vom Weisheitszahn ausgeht der Mastikatorraum befallen werden (Masseterraum, Pterygoidalraum, Temporalraum). Aufgrund dieser fortleitenden Entzündung treten Schmerzen der Muskulatur, eine eingeschränkte Beweglichkeit des Kiefergelenks auf. Die Patienten weisen dann eine erschwerte, schmerzhaft und eingeschränkte Mundöffnung auf.

Durch die Fissura orbitalis können sich odontogene Infektionen in die Orbita ausbreiten. Mundbodenschwellungen entwickeln sich häufig von Infektionen des Sublingual- und Submandibularraumes, welche oft von den 2. oder 3. Unterkiefermolaren ausgehen.

Ein zusätzliches Risiko einer lokalen Infektion ist eine systemische Ausbreitung mit möglicher Entwicklung einer **Sepsis**. Abhängig von der Virulenz des Erregers und der Abwehrleistung des Wirtes kann ein lokal entzündliches Geschehen in eine toxische Fernwirkung übergreifen. (siehe systemische Infektion) (1,21,24)

Als besondere Risikopatienten für lokale Infektionen werden Patienten **St.p. Radiatio** und Patienten während oder nach einer **Bisphosphonattherapie** angesehen.

Bisphosphonate werden zur Therapie von Knochenmetastasen und -tumoren sowie zur Behandlung von Osteoporose und Knochenstoffwechselstörungen eingesetzt. Sie können oral oder i.v. appliziert werden. Bei der hochdosierten intravenösen Verabreichung (Bsp.: Tumorthherapie) ist eine zunehmende Inzidenz von >1% zu beobachten. Bei oraler Gabe (Bsp.: Osteoporosebehandlung), welche die Behandlungszeit von 3 Jahren nicht überschreitet ist ein geringes Risiko für eine Knochennekrose gegeben. (25)

Die genaue Ätiopathogenese für eine lokale Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BRONJ) ist bis heute weitgehend unbekannt. Allerdings ausschlaggebend ist das Vorhandensein von Bisphosphonaten in hohen Dosen und zusätzliche Risikofaktoren wie dentale Entzündungen, oralchirurgische Eingriffe, Immunsuppression, etc. Bisphosphonate haben in hoher Konzentration antiangiogene Wirkung und bedingen einen reduzierten Knochenmetabolismus, aus diesem Grund kann jede lokale Infektion zu einer Nekrose der Kieferknochen führen. (26,27)

Aufgrund ungünstiger Vaskularisationsverhältnisse nach einer Strahlentherapie im Kopf-, Halsbereich ist die Möglichkeit einer Keiminvasion erhöht. (2) Es besteht eine herabgesetzte Heilungspotenz des Knochens und eine Osteoradionekrose (ORN) kann entstehen. Häufig wird dieses Problem nach Zahnextraktionen beobachtet. (28) Die allgemeine Inzidenz wird mit 7% angegeben. (29) Nach einer Zahnextraktion wird das Risiko eine ORN zu entwickeln mit 2-18% angegeben. (30)

Bei einer Kumulativdosis von 40-60 Gy oder mehr besteht ein lebenslanges erhöhtes Risiko für lokale Komplikationen.

### 2.2.1.2 Systemische Infektionen

Jegliche Manipulation an Gingiva und Parodont führt zu einer Penetration der Bakterien in den Blutkreislauf und folglich zu einer **Bakteriämien**, welche allerdings durch ihre transiente Verweildauer im Blut gekennzeichnet ist. (8) Allgemein variiert das Eintreten einer bakteriellen hämatogenen Verschleppung bei einer Zahnextraktion von 10-100%. (11) Nicht nur zahnmedizinische Eingriffe rufen Bakteriämien hervor, zusätzlich gibt es sehr viele Studien welche eine Aussaat an Bakterien nach täglichen Aktivitäten beschreiben. Zum Beispiel normales Zähneputzen und das Verwenden von Zahnseide (20-68%), Verwenden eines hölzernen Zahnstochers (20-40%) und sogar das Kauen von Speisen verursacht Bakteriämien bis zu 51%. (9,10,14,15) Patienten mit schlechter Mundhygiene weisen eine gleiche positive Blutkultur vor und nach einer Extraktion auf. Eine gute Mundhygiene setzt die Frequenz einer Bakteriämie durch tägliche Aktivitäten stark herab. (31,32)

Die mikrobielle Ausbreitung verläuft stadienhaft und ist von der Immunlage des Patienten abhängig (1,24):

1) Inkubationsstadium:

Ist die Zeit vom Eindringen des Erregers bis zum Ausbruch der Krankheit. Zuerst werden die lokalen Lymphknoten befallen. Diese beschreiben den Ort der Vermehrung für Erreger.

2) Stadium der Generalisation:

Es besteht eine hämatogene Aussaat. Keime dringen in die Blutbahn ein und werden auf diesem Weg generalisiert im Körper verschleppt.

Während dieser Zeit machen sich allgemeine, unspezifische Symptomaten wie Fieber, herabgesetztes Allgemeinwohlbefinden, Kreislaufschwäche und Veränderungen des Blutbilds bemerkbar.

### 3) Stadium der Organmanifestation:

Zielort wird vom Erreger bestimmt.

Kleine Verletzungen oder lokale Infektionen können eine lymphogene und hämatogene Ausbreitung zur Folge haben. Erreger können sich in sekundäre Zielorgane ansiedeln. Organabszess unterschiedlicher Lokalisation (Herz, Niere, Gelenke, Hirnhäute, etc.) können die Folge sein. Die bakterielle Aussaat mit Organmanifestation kann bis zu einem Multiorganversagen aufgrund von einer Sepsis führen. (1,8,24)

Eine **Sepsis** kann die Folge eines lokal entzündlichen Geschehens sein. Ausgehend von einem lokal entzündlichen Herd können Bakterien konstant oder aber auch kurzfristig in den Blutkreislauf gelangen, dann spricht man von einer septischen Metastasierung. Eine Sepsis ist immer ein entzündlicher Folgeprozess welcher sich über einen septischen Herd generalisieren kann und zu septischen Absiedlungen führt. Unterschiedliche Krankheitssymptome bis hingehend zu einem möglichen septischen Schock mit Multiorganversagen können resultieren.

Differentialdiagnostisch ist die passagere, transiente Bakteriämie von der Sepsis abzugrenzen. Diese tritt sehr häufig schon nach leichten Verletzungen der Mukosa, Zahnextraktionen, etc. auf. Eine Bakteriämie ist beim Gesunden meist selbstlimitierend, verursacht keine Ansiedlung und ruft keine Krankheitssymptome hervor. (1)

In der Literatur ist die **infektiöse Endokarditis (IE)** die am besten dokumentiert herdverdächtige über eine bakterielle Aussaat entstandene Infektionskrankheit. Poveda, R. schreibt in seiner Übersichtsarbeit 2008, dass eine Bakteriämie am häufigsten mit der IE in Zusammenhang gebracht wird. (8) Aus diesem Grund wird in diesem Kapitel die Endokarditis als Hauptbeispiel für herdverdächtige Infektionskrankheiten genauer beschrieben.

Endokarditis bedeutet die Entzündung des Endokards. Entzündungen des linken Herzens kommen aufgrund stärkerer funktioneller Belastung häufiger vor, als am rechten Herzen. Hämodynamische Klappenfunktionsstörungen und im weiteren Klappeninsuffizienzen können aufgrund von Entzündungen an Herzklappen entstehen. (33)

Die infektiöse Endokarditis ist eine sehr seltene aber lebenslange Krankheit. (34) Das allgemeine Risiko an einer infektiösen Endokarditis zu erkranken wird auf 1: 14 000 000 geschätzt (diese Angabe bezieht sich auf das Risiko nach zahnärztlichen Eingriffen.) Die Inzidenz bei Patienten mit Mitralklappenprolaps wird mit.

1:1000000, bei angeborenem Herzfehlern mit 1:475000, bei Patienten mit rheumatischen Herzerkrankungen mit 1:142000, bei künstlichem Klappenersatz mit 1:14000 und bei Patienten mit vorangegangener IE mit 1:95000 angegeben. (35,36) Die Inzidenz in Entwicklungsländern liegt bei 24:1000000 (bezieht sich auf eine französische Studie gemessen von den frühen siebziger Jahren bis zu den neunziger Jahren). (37)

Die infektiöse Endokarditis unterteilt sich in eine *akute* und eine *subakute Form*:

Die akut infektiöse Endokarditis wird durch Bakterien, Pilze oder anderen Mikroorganismen hervorgerufen. Sie führen zu Klappenschäden und folgender Klappeninsuffizienz.

Erreger dringen in die Blutbahn ein. Voraussetzung ist das Überstehen des Erregers der Abwehrmechanismen des Körpers. Die Erreger haften sich dann an funktionelles oder vorgeschädigtes Klappenendothel an. (33)

Amerikanische Studien zeigen den größten Anstieg Staphylokokken induzierte IE in den USA. Hämodialyse, DM und intravenöser Drogenabusus zählen hier zu den Hauptrisikofaktoren. (38)

Als wesentliche Risikofaktoren für das Entwickeln einer IE gelten laut AHA (American Heart Association) (18):

- Patienten mit überstandener IE
- Patienten mit Herzklappenersatz
- Patienten mit alloprothetischer Herzklappenrekonstruktion (bis 6 Mo. postop.)
- Patienten mit angeborenen Herzfehlern (zyanotische Herzfehler, die nicht oder palliativ mit Shunts operiert wurden; st.p. op. mit residuellen Defekten oder Konduits; alle vollständig prothetisch operierten Herzfehler, bis 6 Mo. postop.)
- Patienten nach Herztransplantationen mit Valvulopathie

Studien belegen, dass die Inzidenz an IE zu erkranken dramatisch mit dem Alter zunimmt und die Ratio zwischen den Geschlechtern 2:1 (männlich: weiblich) beträgt. (39)

Mechanische oder hämodynamische bedingte Endothelzelldefekte sind die wichtigsten Voraussetzungen für das Entstehen einer infektiösen Endokarditis. Ein Blutgerinnsel kann entstehen und im Rahmen einer bakteriellen Aussaat besiedeln infektiöse Erreger diese Koagel. In weitere Folge entstehen Klappenvegetationen, welche erregerbedingt zu akuten

Entzündungen mit Abszessbildung und Klappendestruktionen mit Gefahr einer Thrombembolie führen können. (33)

Streptokokken der viridans Gruppe, Staphylokokken und Enterokokken zählen zu den drei Haupterreger der bakteriellen Endokarditis. (16) Viridans Streptokokken gehören zur physiologischen Keimbildung von Haut, Mundhöhle, Atem- und Gastrointestinaltrakt, verursachen allerdings bis zu 50% bakterielle Endokarditis. (18) Auch sind Enterokokken physiologische Keime des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes. Staphylokokkus aureus zählt ebenso zu den typischen Mikroorganismen der Haut. (40) Studien aus Tunesien belegen, dass 50% der Patienten, welche an Endokarditis erkrankt sind eine negative Blutkultur aufweisen. (41)

#### Klinisches Bild:

- Veränderungen an den Herzklappen mit Klappeninsuffizienz
- Systemische Auswirkung: Entzündungsreaktionen führen zu Temperaturveränderungen ( $>38\text{ C}^\circ$  oder  $<36\text{ C}^\circ$ ), Erhöhung der Herzfrequenz, Tachypnoe, Hypokapnie, Leukozytose oder Leukopenie
- Septische Thrombembolie mit Gefahr der Entwicklung eines septischen Schocks

Die *subakute Form* ist eine Entzündung der Herzklappe, welche ebenfalls durch Bakterien hervorgerufen wird, allerdings schleichend. Deshalb auch Endokarditis lenta oder Sepsis lenta genannt.

Begünstigt wird die subakute Form durch eine inkonsequent oder insuffizient behandelte (AB-Resistenz) Infektion.

Rezidivierende Fieberschübe, eine zunehmende Anämie und eine entzündliche Milzschwellung sind Ausdruck der subakuten Endokarditis.

Es liegen ähnlich morphologische Veränderungen wie bei der akuten Endokarditis vor, allerdings mit geringerem Ausmaß. (33)

**Protheseninfektionen** nach künstlichem Gelenkersatz treten häufig als Komplikationen nach operativen Eingriffen mit Ersatzmaterial auf. Es gibt unterschiedliche Infektionswege. Einerseits kann eine direkte Kontamination während der Operation erfolgen, aber es können auch Bakterien über eine hämatogene Aussaat (Bakteriämie) die Gelenkprothese besiedeln und zu einer Infektion führen. Abhängig vom Infektionsweg unterscheidet man zwischen frühen, verzögerten und späten Infektionen. Späte Infektionen

werden mit einer bakteriellen Streuung assoziiert. (42) Blomgren, G. und Lingren, U. veröffentlichen in deren Publikation 1980, dass das Infektionsrisiko im Zuge eines zahnmedizinischen Eingriffes gering sei. (43) Die Inzidenz bei Knieprothesen wird mit 0,8%-1,9%, sowie mit 0,3-1,7% bei Hüftprothesen angegeben. (44,45) Das allgemeine Risiko für eine Gelenksprotheseninfektion nach einem zahnärztlichen Eingriff wird in der Publikation von Lentino, J.R. 2003 mit 2,5% beschrieben. (46)

Das Keimspektrum bei den späten Infektionen bilden hauptsächlich Staphylokokken mit 40-50%, Viridans-Streptokokken mit ca. 10% und Enterokokken mit rund 5%-10%, sowie gram-negative Stäbchen, Streptokokken und Anaerobier. (47-49) Diese Bakterien können sich an unbelebtem Prothesenmaterial ansiedeln und besitzen die Fähigkeit Biofilme auf dem Gelenksersatz zu bilden. (50,51)

## **2.3 Pharmakologie**

### Antimikrobielle Chemotherapie:

*„Bezeichnet man allgemein die Bekämpfung vermehrungsunfähiger, krankheitserregender Mikroorganismen (z.B. Bakterien, Viren) mit selektiv angreifenden Arzneimitteln.“ (52)*

### Antibiotika (AB):

*„Sind, in der ursprünglichen Definition, biosynthetisch gewonnene, antibakteriell wirksame Naturstoffe. Einige Antibiotika lassen sich inzwischen voll synthetisieren.“ (52)*

### **2.3.1 Geschichte der Antibiotika**

*„Die Basis des gesamten Wissens der Menschheit über heilende Stoffe waren vermutlich fast immer Zufallsbefunde, die sich jedoch dank der Informationsweitergabe von Generation zu Generation erhalten und vermehrt hat.“ (53)*

So geschah es auch Alexander Fleming (schottischer Bakteriologe: 1881-1955), welcher zufällig im Jahr 1928 die hemmende Wirkung des Schimmelpilzes (*Penicillium notatum*) auf Bakterien entdeckte. Im März 1928 gab Fleming seiner Entdeckung den Namen „Penicillin“. 1929 veröffentlichte er sie, speziell die Wirkung auf Eitererreger (Streptokokken, Staphylokokken, Meningokokken, Gonokokken und Pneumokokken) im „British Journal of Experimental Pathology“. Im Jahr 1945 erhielt Fleming gemeinsam mit

Chain und Flory, für die Entdeckung des Penicillins und seine heilende Wirkung bei verschiedenen Infektionskrankheiten, den Nobelpreis für Physiologie und Medizin. (53)

### 2.3.2 Grundprinzip der Antibiotika

Antibiotika greifen in die Auseinandersetzung zwischen Wirt und Infektionserreger ein. Ihr Ziel ist die Beeinträchtigung des Erregers, indem Antibiotika die Vermehrung von Bakterien hemmen oder sie abtöten. (21)

### 2.3.3 Einteilung antibakterieller Wirkstoffe

Antibakterielle Wirkstoffe lassen sich nach drei Kriterien klassifizieren (21):

- Wirkungsweise (bakterizid oder bakteriostatisch)
- Angriffspunkt
- Chemische Struktur

#### 2.3.3.1 Wirkungsweise

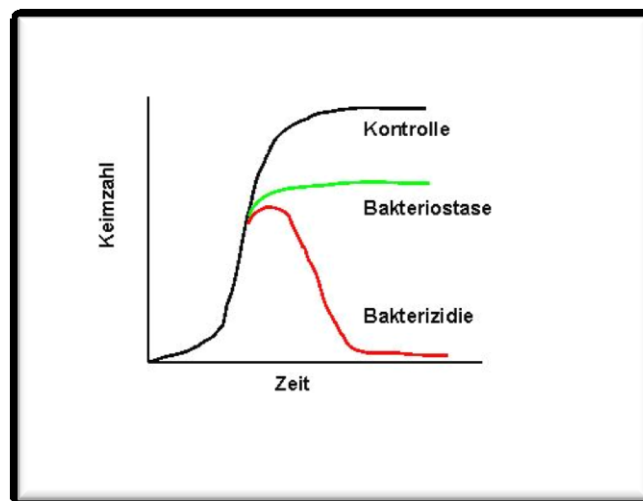


Abbildung 1: Wirksamkeit der Antibiotika (54)

## **Bakteriostase**

Bakterien werden durch Antibiotika reversibel gehindert sich zu vermehren. (52)

Zu bakteriostatischen Antibiotika zählen (21):

- Chloramphenicol
- Clindamycin
- Makrolide
- Tetracyclin

## **Bakterizidie**

Bakterien werden vom Antibiotikum abgetötet. (21)

*„Definitionsgemäß liegt eine Bakterizidie vor, wenn innerhalb von 6 h nach Einwirkungsbeginn mindestens 99,9% der Bakterien in der Kultur abgetötet sind.“ (21)*

Zu den bakteriziden Antibiotika zählen. (21)

- Betalaktam- Antibiotika
  - Penicilline
  - Cephalosporine
  - Carbapeneme
  - Monobactame
- Glykopeptide
- Aminoglykoside
- Metronidazol
- Chinolone

### 2.3.3.2 Angriffspunkt:

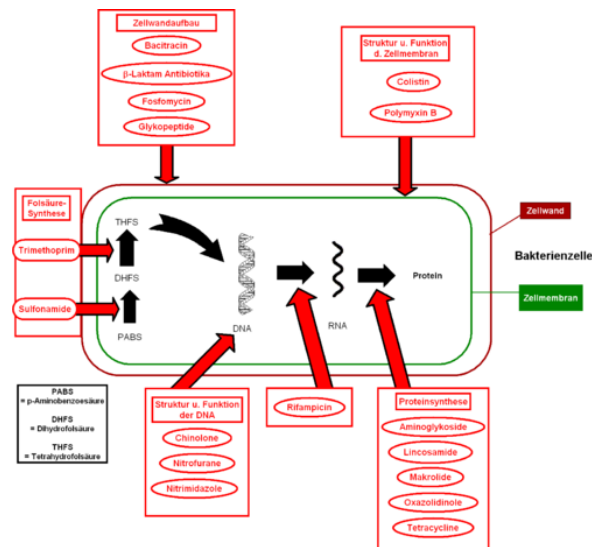


Abbildung 2: Angriffspunkt der Antibiotika (55)

Nach Ort des Eingriffs (Zellwandsynthese, Proteinsynthese, Nukleinsäuresynthese, Stoffwechselwege, Zellmembranfunktionen) an welchem Antibiotika zu ihrer Wirkung kommen, lassen sich antibakterielle Mittel in Gruppen einteilen (21,56):

- Hemmung der Zellwandsynthese:
  - Betalaktamantibiotika
  - Glykopeptide
  - Fosfomycin
- Schädigung der Zellmembran:
  - Daptomycin
- Hemmung des Folsäuremetabolismus:
  - Sulfonamide
- Interferenz mit der Struktur und Funktion der DNS:
  - Nitromidazole
  - Chinolone
- Hemmung der DNS abhängigen RNS Polymerase
  - Rifampicin
- Hemmung, Blockade oder Fehlsteuerung der Proteinsynthese:
  - Oxazolidinone
  - Aminoglykoside
  - Tetracyclin
  - Chloramphenicol
  - Makrolide

### 2.3.3.3 Chemische Struktur

Mit Hilfe der chemischen Struktur lassen sich Antibiotika in spezifische Wirkstoffklassen zuordnen. (57)

### 2.3.4 Einteilung der Antibiotika

#### Betalaktam-Antibiotika

Unterschiedliche Molekülkomponenten unterteilen diese Gruppe in vier Stoffklassen.

Gruppe	Untergruppe	Wichtige Substanzen
Penicilline	Benzylpenicillin	<u>Penicillin G</u>
		<u>Benzylpenicillin</u>
	Phenoxyethylpenicillin	<u>Penicillin V</u>
		<u>Phenoxyethylpenicillin / Kalium</u>
		<u>Amoxicillin</u>
	Aminopenicilline	<u>Ampicillin</u>
		<u>Bacampicillin</u>
		<u>Piperacillin/Tazobactam</u>
	Penicilline + $\beta$ -Laktamase-Hemmer	<u>Amoxicillin/Clavulansäure</u>
		<u>Ampicillin/Sulbactam</u>
		<u>Flucloxacillin</u>
	Isoxazolylpenicilline (Staphylokokkenpenicilline)	<u>Mezlocillin</u>
		<u>Piperacillin</u>
	Carboxypenicilline	Temocillin *)
		Ticarcillin *)
<u>Pivmecillinam</u>		
Cefalosporine	1. Generation	Cefaloridin *)
		Cefalotin *)
		<u>Cefazolin</u>
	2. Generation	<u>Cefamandol</u>
		<u>Cefotiam</u>
		<u>Cefuroxim</u>
	3. Generation	<u>Cefodizim</u>
		<u>Cefoperazon</u>
		<u>Cefotaxim</u>
		<u>Ceftazidim</u>
		Ceftizoxim *)
		<u>Ceftriaxon</u>

	<b>4. Generation</b>	<u>Cefepim</u>
		<u>Cefpirom</u>
	<b>Cefamycine</b>	<u>Cefoxitin</u>
		Latamoxef *)
	<b>Oralcephalosporine 1. Generation</b>	<u>Cefalexin</u>
		<u>Cefaclor</u>
		<u>Cefadroxil</u>
	<b>Oralcephalosporine 2. Generation</b>	<u>Cefuroxim/Axetil</u>
	<b>Oralcephalosporine 3. Generation</b>	<u>Cefixim</u>
		<u>Cefpodoxim/Proxetil</u>
		<u>Ceftibuten</u>
<b>Carbapeneme</b>		<u>Imipenem/Cilastatin</u>
		<u>Meropenem</u>
		<u>Ertapenem</u>
<b>Monobactame</b>		<u>Aztreonam</u>

Tabelle 2: Betalactam-Antibiotika (modifiziert) (58)

## Übrige Antibiotika

Gruppe	Untergruppe	Wichtige Substanzen	
<b>MLS-Gruppe (Makrolid-Lincosamid-Streptogramin-Gruppe)</b>	<b>Makrolide</b>	<u>Josamycin</u>	
		<u>Azithromycin</u>	
		<u>Clarithromycin</u>	
		<u>Erythromycin</u>	
		<u>Roxithromycin</u>	
		<u>Spiramycin</u>	
		<b>Ketolide</b>	<u>Telithromycin</u>
		<b>Streptogramine</b>	<u>Dalfopristin/Quinupristin</u>
			<u>Quinupristin/Dalfopristin</u>
		<b>Lincosamide</b>	<u>Clindamycin</u>
		Lincomycin *)	
<b>Aminoglykoside</b>	<b>Ältere Aminoglykoside</b>	Kanamycin *)	
		<u>Neomycin</u>	
		<u>Paromomycin</u>	
	<b>Neuere Aminoglykoside</b>	<u>Amikacin</u>	
		<u>Gentamicin</u>	
		<u>Netilmicin</u>	
		<u>Tobramycin</u>	
<b>Tetracyclin-Gruppe</b>	<b>Tetracycline, Glycylcycline</b>	<u>Doxycyclin</u>	
		<u>Minocyclin</u>	

		<u>Tetracyclin</u>
		<u>Tigecyclin</u>
<b>Gyrasemmer (Chinolone)</b>	<b>Ältere Gyrasehemmer</b>	Oxolinsäure *)
	<b>Neuere Gyrasehemmer Gruppe 1</b>	<u>Lomefloxacin</u>
		<u>Norfloxacin</u>
	<b>Neuere Gyrasehemmer Gruppe 2</b>	<u>Ofloxacin</u>
		<u>Ciprofloxacin</u>
		Enoxacin *)
		<u>Prulifloxacin</u>
	<b>Neuere Gyrasehemmer Gruppe 3</b>	<u>Levofloxacin</u>
	<b>Neuere Gyrasehemmer Gruppe 4</b>	Gemifloxacin *)
		<u>Moxifloxacin</u>
<b>Oxazolidinone</b>		<u>Linezolid</u>
<b>Nitroimidazole</b>		<u>Metronidazol</u>
		<u>Tinidazol</u>
<b>Lokalantibiotika</b>		<u>Bacitracin</u>
		<u>Tyrothricin</u>
<b>Andere Antibiotika</b>	<b>Chloramphenicol-Gruppe</b>	<u>Chloramphenicol</u>
	<b>Polymyxine</b>	<u>Colistin</u>
	<b>Sulfonamid-Kombinationen</b>	<u>Cotrimoxazol</u>
		<u>Trimethoprim/Sulfamethoxazol</u>
		<u>Trimethoprim/Sulfametrol</u>
	<b>Epoxyd-Antibiotika</b>	<u>Fosfomycin</u>
		<u>Fosfomycin-Trometamol</u>
	<b>Fudisinsäure</b>	<u>Fusidinsäure</u>
	<b>Rifamycine</b>	<u>Rifampicin</u>
		<u>Rifaximin</u>
	<b>Trimethoprim</b>	<u>Trimethoprim</u>
<b>Glykopeptid-Antibiotika</b>		<u>Teicoplanin</u>
		<u>Vancomycin</u>
<b>Lipopeptid-Antibiotika</b>		<u>Daptomycin</u>

Tabelle 3: Übrige Antibiotika (58)

mit \*) bezeichnete Substanzen sind veraltet bzw. in Österreich und Deutschland nicht mehr im Handel.

### 2.3.5 Begriffe zur Beschreibung der Aktivität von Antibiotika in vitro

#### **Minimale Hemmkonzentration (MHK)**

Für die Angabe der In-vitro-Wirksamkeit eines Antibiotikums wird die MHK bestimmt. Sie definiert die niedrigste Konzentration des antibakteriellen Wirkstoffes, welche eine Vermehrung von Bakterien verhindert. Sie kann 50%-oder 90% der Mikroorganismen hemmen und wird somit mit MHK50 oder MHK90 angegeben. (21)

**Empfindlichkeit:** Die Konzentration muss mindesten MHK90 erreichen um am gewünschten Ort zur Wirkung zu kommen. (21)

#### **Minimale bakterizide Konzentration (MBK)**

Sie bezeichnet die niedrigste Antibiotikakonzentration, die mindestens 99,9% der Bakterien in-vitro abtötet (Bakterizidie). (52)

Um diese zu erreichen, ist die Pharmakokinetik (Aufnahme, Resorption, Ausscheidung auch die Invasion) zu berücksichtigen. (56)

#### **Pharmakokinetik (21):**

Ist die zeitliche Änderung der Konzentration eines Antibiotikums.

Abhängig von:

- Resorption: beschreibt die Aufnahme eines Antibiotikums. Wichtig ist dieser Punkt um zu entscheiden, ob ein antimikrobielles Mittel über den Darm aufgenommen werden kann oder parenteral verabreicht werden muss.
- Kompartimierung: Die Substanz muss an den erwünschten Ort gelangen. Dazu gehört auch die Invasion durch die Zellmembran.
- Metabolisierung: Sie kann zur Aktivierung oder zur Inaktivierung führen. Oral verabreichte Antibiotika passieren zuerst die Leber oder erreichen erst nach der hepatischen Metabolisierung den großen Kreislauf.
- Elimination: Die meisten Antibiotika werden über die Niere wieder ausgeschieden.

#### **Wirkungsspektrum:**

Die von einem antimikrobiellen Mittel gehemmen Mikroorganismen ergeben das Wirkungsspektrum. (21)

### 2.3.6 Für die Zahnmedizin relevante Antibiotika

Die DGZMK (Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde) (59) veröffentlicht in der wissenschaftlichen Stellungnahme „Einsatz von Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis“, dass sich aufgrund von Studien, Antibiotika wie Penicillin V (CAVE: Resistenzen), Amoxicillin +/- Clavulansäure, Clindamycin, neuere Makrolide (Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin) und auch Cephalosporine bewährt haben und gute klinische Wirksamkeit vorweisen. Tetracyclin und Spiramycin werden nicht mehr empfohlen.

Die Paul Ehrlich Gesellschaft (PEG) ratet aufgrund der heutigen Resistenzsituation von einer AB-Therapie mit Penicillin V ab. (60)

Die PEG bezieht sich auf Daten welche zeigen, dass Penicillin alleine nur zu 70-80% Wirksamkeit zeigt, allerdings die Kombinationstherapie Aminopenicillin+Betalactam-AB bis zu 95% Erfolg hat. (61,62)

Im folgenden Teil werden häufig verwendete Antibiotika in der Zahnmedizin anhand selbstständiger Kapitel detailliert beschrieben. Die spezielle Einteilung in deren Gruppen und Untergruppen ist aus der Tabelle 2 und 3 zu entnehmen.

#### 2.3.6.1 Betalaktam-Antibiotika (allgemein)

##### **Chemische Struktur:**

Alle Antibiotika dieser Gruppe besitzen einen Betalaktam-Ring und sind bakterizid. Sie hemmen die Zellwandsynthese durch ihre Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBP). Unterschiedliche Betalaktam-Antibiotika unterscheiden sich durch die Ringstrukturen und Seitenketten. (57)

##### **Wirkmechanismus:**

Angriffsort der Betalaktam-Antibiotika sind die Mureinsynthesen (Peptidoglycansynthesen) der Zellwand. Im menschlichen Gewebe sind diese nicht vorhanden. Diese Transpeptidasen werden nach Anlagerung des Antibiotikums (an das PBP) und Spaltung des Betalaktam Ringes irreversibel gehemmt. Der Schaden der bakteriellen Zellwand ist so groß, dass Bakterien durch den steigenden osmotischen Druck zerreißen. Das beschreibt den potentiell bakterizideren Wirkmechanismus von Betalaktam-Antibiotika. Diese Antibiotika besitzen eine sehr große therapeutische Breite. (52)

### **Nebenwirkungen:**

Überempfindlichkeitsreaktionen und Veränderungen der körpereigenen Flora kommen bei Betalaktam- Antibiotika sehr häufig vor. Aus diesem Grund werden sie hier genauer angeführt.

#### Gastrointestinaltrakt:

Erbrechen, Übelkeit, weicher Stuhl und Diarrhoe können Resultate durch Antibiotika bedingte Veränderungen der körpereigenen Flora sein. Bei Einnahme von Antibiotika kann es zu Superinfektionen mit *Clostridium difficile* kommen. Diese manifestieren sich durch eine sequentale Colitis.

#### Allergien:

Häufigkeit: 1-10%, meist bei Penicillinen.

Klinisch charakteristisch sind urticarielle Exantheme.

Häufigkeit der Anaphylaxie liegt bei 0,05%.

Besteht eine echte Penicillinallergie, kann es in ca.5% der Fälle zu einer Kreuzallergie mit Cephalosporinen kommen.

Auch können Betalaktamantibiotika zu Neurotoxizität und Hämostasestörung führen.(52)

### **Kombinationsmöglichkeiten der Betalaktam-Antibiotika (52,57):**

- *Betalaktam-Antibiotika + Aminoglykoside*  
(bakterieller Endokarditis, schwere Sepsis und hervorgerufene Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa*)
- *Penicilline + Betalaktam- Inhibitoren*  
Diese Strukturanaloga, verhindern eine Zerstörung durch Betalaktamasen und erhöhen so die antibakterielle Wirksamkeit.
- *Betalaktam-Antibiotika + Makrolide*  
Bei ambulant erworbener Pneumonie. Es ermöglicht ein sehr weites Wirkspektrum (Pneumokokken, H. influenza, Chlamydien, Legionellen)

Genaue Beschreibung folgender Antibiotika wurde vorwiegend von der offiziellen Webseite der Österreichischen Gesellschaft für Antimikrobielle Chemotherapie übernommen (58):

### 2.3.6.2 Penicillin V

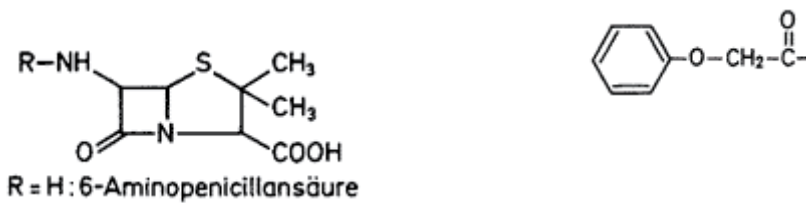


Abbildung 3: Penicillin V (58)

#### Applikationsform:

Penicillin V ist säurestabil und kann daher oral verabreicht werden.

#### Indikation:

Wegen ihrer großen therapeutischen Breite und hohen Aktivität gegen Streptokokken werden Penicilline bei dentogenen Infektionen häufig eingesetzt. (22)

Auch kommen sie bei der Endokarditisprophylaxe zum Einsatz.

#### Dosierung:

- *Erwachsene:* 3-4x 0.4-1,5 Mio E pro Tag
- *Kinder:* 25.000-50.000 Mill. Einheiten/kg KG (Körpergewicht) pro Tag

Dosisreduktion bei schweren Nierenfunktionsstörungen und Leberfunktionsstörungen ist nicht erforderlich. Individuelle Abklärung ist aber für jeden Patienten indiziert.

#### Kontraindikation:

Bei erwiesener Penicillin-Überempfindlichkeit darf es nicht verabreicht werden. (CAVE: Kreuzallergien mit anderen Betalaktamantibiotika)

#### Nebenwirkungen:

Häufigste Nebenwirkungen sind gastrointestinale Störungen.

### 2.3.6.3 Amoxicillin

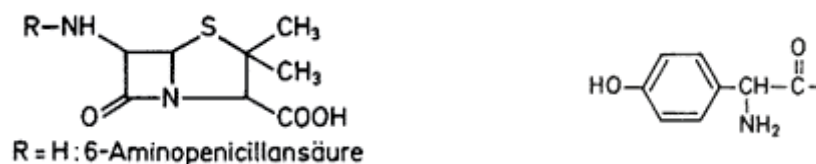


Abbildung 4: Amoxicillin (58)

#### Applikationsform:

Amoxicillin kann oral, i.m. oder i.v. verabreicht werden

**Indikation:**

Amoxicillin kann bei Bakterielle Infektionen (Sepsis, Infektionen von HNO, Haut, Weichteile, etc.) verschrieben werden.

Die Kombination Amoxicillin + Clavulansäure verbreitert das Wirkspektrum (gegen Betalaktamase-bildende Bakterien). Bei ungezielter Therapie ist dies empfohlen.

**Dosierung:**

- *Erwachsen (oral):* 3 x 0,5-1 g
- *Kinder (oral):* 50-100 mg/kg KG verteilt auf 3-4 Einzelgaben
- Intervallverlängerung bei Nierenfunktionsstörungen ist indiziert

**Kontraindikationen:**

Bei erwiesener Penicillin-Überempfindlichkeit darf es nicht verabreicht werden (CAVE: Kreuzallergien mit anderen Betalaktamantibiotika)

**Nebenwirkungen:**

Hautreaktion wie Urticaria, Gastrointestinale Störungen und eine pseudomembranöse Colitis, sowie allergische Reaktionen zählen zu den Nebenwirkungen.

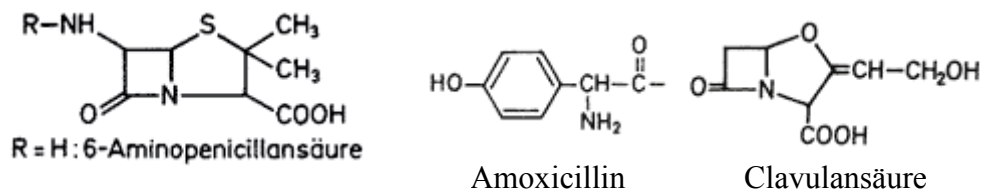
**2.3.6.4 Amoxicillin + Clavulansäure**

Abbildung 5: Amoxicillin/Clavulansäure (58)

**Kombination von Penicillinen mit Betalaktamase-Hemmern:**

Viele Bakterien verfügen über ein Enzym Betalaktamase, welche Penicilline abbauen; dies kann zu Resistenzen von gramnegativen Stäbchen und Staphylokokken führen. Betalactamase-Hemmer können diesen Abbau verhindern und Penicillin ist wirksam.

Allerdings sind die klinischen Ansichten, aufgrund von Betalactamase-Hemmer induzierte Nebenwirkungen (hepatotoxisch), geteilt.

Clavulansäure ist ein starker Betalaktamase-Hemmer welcher Amoxicillin-resistente Stämme, wie zum Beispiel Staphylokokkus für Penicillin empfindlich macht. (63)

**Applikationsform:**

Es kann oral und i.v. verabreicht werden.

**Indikation:**

Verwendung findet diese Kombination bei bakteriellen Infektionen in der Zahnmedizin.

Kombination Amoxicillin + Clavulansäure verbreitert das Wirkspektrum (gegen Betalaktamase-bildende Bakterien). Bei ungezielter Therapie ist dies empfohlen.

**Dosierung:**

- *Erwachsene (oral):* 2 x 1g
- *Kinder (oral):* 15mg/kg KG verteilt auf 3-4 Einzelgaben
- *Nierenfunktionsstörung:* reduzierte Dosierung erforderlich bei Clearance < 10 ml/min

**Kontraindikation:**

- Siehe Amoxicillin

**Nebenwirkungen:**

Gastrointestinale Störungen (10-20% Häufigkeit), Hautreaktionen, Allergische Reaktionen bis Anaphylaxie und eine pseudomembranöse Colitis als Nebenwirkungen auftreten.

CAVE: bei Leberfunktionsstörungen: Leberwerte immer überprüfen! Maximale Dosis: Einzeldosis/Clavulansäure 200mg bzw. die Tagesdosis 600mg

### 2.3.6.5 Orale Cephalosporine

Diese Untergruppe wird zu Beginn allgemein im Überblick beschrieben. (63)  
Anschließend folgt eine genaue Erläuterung von dem häufig verwendeten Cefalexin.

Cephalosporine<sup>1</sup>- *peroral* appliziert:

- 1. Generation:
- 2. Generation:  
Sie sind betalaktamasestabil.
- 3. Generation:

**Nebenwirkungen:**

Sie sind in der Regel sehr gut verträglich und allergische Reaktionen treten seltener als bei Penicillinen auf. Selten kann es zu einer Kreuzallergie mit Penicillin kommen. Auch sind gastrointestinale Störungen möglich.

---

<sup>1</sup> Detaillierte Beschreibung von dem häufig verwendeten Cefalexin im Anschluss der Übersicht

### 2.3.6.6 Cefalexin

(Aufgrund der häufigen Anwendung dieser Untergruppe (Gruppe 1) folgt hier die genauere Beschreibung)

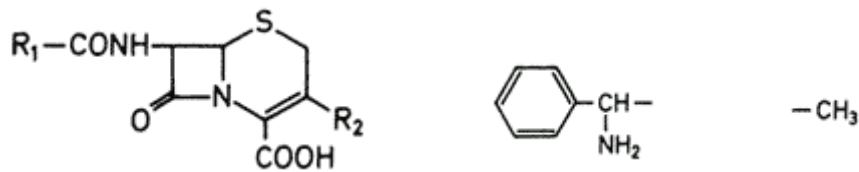


Abbildung 6: Cefalexin (58)

#### Applikationsform:

Sie werden oral verabreicht.

#### Indikation:

Cefalexin kommt bei bakteriellen Infektionen in der Zahnmedizin zu Einsatz.

#### Dosierung:

- *Erwachsene:* 4 x 0,5-1g
- *Kinder:* 50-100mg/kg KG pro Tag
- *Nierenfunktionsstörungen:* Intervallverlängerung ist indiziert

#### Kontraindikationen:

Bei einer eingeschränkte Nierenfunktion sowie einer Cephalosporin-Allergie darf es nicht verabreicht werden.

#### Nebenwirkungen:

Allergische Reaktionen, Blutungsneigung (bei eingeschränkter Nierenfunktion) und gastrointestinale Störungen können als Nebenwirkungen auftreten.

### 2.3.6.7 Clindamycin

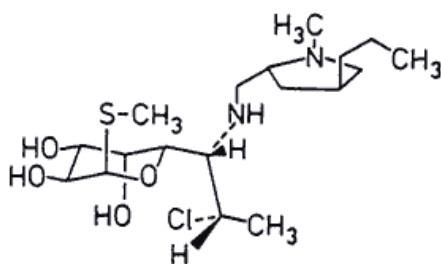


Abbildung 7: Clindamycin (58)

### Applikationsform:

Clindamycin kann oral, i.v., i.m. und lokal verwendet werden.

### Indikationen:

Clindamycin wird als Alternative zu Betalactam-AB verschrieben, sowie zur Endokarditisprophylaxe bei Penicillinallergien. Es weist eine sehr gute Knochen und Gewebepenetration auf und wird bei Osteomyelitis verabreicht (Staphylokokkeninfektion).

### Dosierung:

- *Erwachsene (oral):* 0,6-1,2 g (3-4 Einzeldosen)
- *Kinder (oral):* 10-20 mg/kg KG (3-4 Einzeldosen)
- *Nierenfunktionsstörung:* 1/4 der Normaldosis
- *Leberfunktionsstörung:* individuell reduzierbar

### Kontraindikation:

Eine Kontraindikation besteht bei Überempfindlichkeitsreaktionen von Clindamycin und Lincomycin, als auch Säuglinge < 1 Monat (Stoffwechselunreife)

### Nebenwirkungen:

Häufigste Nebenwirkung ist die pseudomembranöse Kolitis (bedingt durch das Bakterium Clostridium difficile, welches auf dieses AB resistent ist. Es bildet mukosaschädigende Toxine. (52)

CAVE: Diarrhoe, v.a. bei alten Patienten, bei schwerer Form: Therapieabbruch!

Hautreaktionen und Leberfunktionsstörungen zählen ebenso zu den Nebenwirkungen.

### 2.3.6.8 Azithromycin

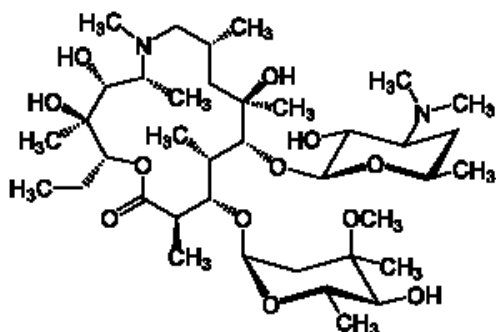


Abbildung 8: Azithromycin (64)

### Applikationsform:

Es kann oral und i.v. verabreicht werden.

### Indikation:

Eine Indikation besteht bei Staphylokokken-, Streptokokken-, und Pneumokokkeninfektionen (Wirkung wird als schwächer im Gegensatz zu anderen Makrolid-AB beschrieben). Auch wird es bei Entzündungen wie einer Sinusitis und Otitis verabreicht.

### Dosierung:

- *Erwachsene*: 1 x 500 mg pro Tag
- *Kinder*: 1x 10 mg/kg KG pro Tag
- Wegen der langen Halbwertszeit kann Behandlung minimiert werden (1-3-5 Tag); kurze Therapiedauer von 3-5 Tagen möglich.
- Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist es kontraindiziert

### Kontraindikationen:

Bei einer Schwangerschaft, bei Lebererkrankungen und Überempfindlichkeiten besteht eine Kontraindikation zur Verabreichung dieses Medikamentes.

### Nebenwirkungen:

Gastrointestinale Störungen, Hautreaktionen und Leberfunktionsstörungen zählen zu den Nebenwirkungen.

### 2.3.6.9 Clarithromycin

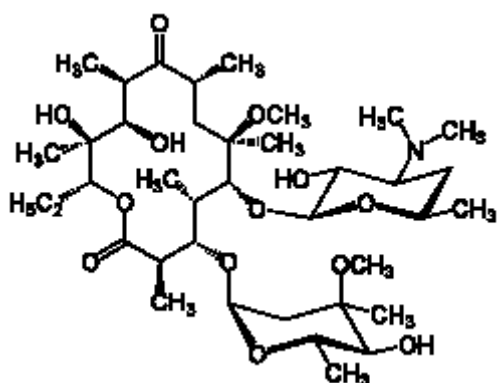


Abbildung 9: Clarithromycin (65)

### Applikationsform:

Es kann oral oder i.v. verabreicht werden.

**Indikation:**

Vorwiegend Staphylokokken, Streptokokkeninfektionen sind Indikationen für dieses Medikament. Dieses Standardmakrolid ist auf Grund der guten Verträglichkeit und Resorption dem Erythromycin weit überlegen.

**Dosierung:**

- *Erwachsene: 1-3 x 500 mg pro Tag*
- *Kinder: 2 x 8-12 mg/kg KG pro Tag*
- *Nierenfunktionsstörungen: Creatinin-Clearance < 30 ml/min (1-2 x täglich 250 mg)*
- *Leberfunktionsstörung: kontraindiziert*

**Kontraindikationen:**

Bei einer Schwangerschaft, bei Lebererkrankungen und Überempfindlichkeiten besteht eine Kontraindikation zur Verabreichung dieses Medikamentes.

**Nebenwirkungen:**

- Gastrointestinale Störungen, Hautreaktionen und Leberfunktionsstörungen zählen zu den Nebenwirkungen.

### 2.3.7 Nebenwirkungen der Antibiotika

Toxische Nebenwirkungen, allergische Reaktionen und biologische Nebenwirkungen (21):

- **Toxische Nebenwirkungen:**  
Diese Gefahr der Nebenwirkung besteht vor allem bei Überdosierung.  
Bei Betalactam-AB ist der Abstand der therapeutischen Breite, welcher zwischen therapeutischer und toxischer Dosierung gemessen wird, groß
- **Allergische Reaktion:**  
Diese Nebenwirkung ist nicht dosisabhängig. Typ 1 Reaktion (IgE-vermittelt) vom Soforttyp können bis zu einer Anaphylaxie führen.  
Häufig treten Reaktionen vom verzögerten Typen auf. Sie äußern sich zum Beispiel in Form von Hautveränderungen
- **Biologische Nebenwirkungen:**  
Dabei wird die physiologische Kolonisationsflora beeinträchtigt. Resistente Keime siedeln sich an. Ein Beispiel ist das Bakterium *Clostridium difficile* welche im Darm eine pseudomembranöse Colitis auslöst.

### 2.3.8 Spezielle Situationen

Neben pharmakologischen und mikrobiologischen Faktoren spielt auch der individuelle Zustand des Patienten eine wichtige Rolle bei der Auswahl eines Antibiotikums (21):

#### **Stoffwechselstörungen:**

Nieren- und Leberfunktionsstörungen, sowie eine Dialyse erfordert häufig eine Dosisanpassung.

#### **Alter:**

Einerseits verändert sich das Erregerspektrum im Alter, allerdings wichtig ist die veränderte Physiologie des Stoffwechsels und eine veränderte Pharmakokinetik (Metabolisierung und Elimination von Therapeutika), mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und eine eventuelle Multimorbidität, bei der Antibiotikawahl und Applikation zu beachten.

#### **Schwangerschaft und Stillperiode:**

- Penicilline und Cephalosporine sind ungefährlich und können in der Schwangerschaft und Stillperiode eingenommen werden.
- Chloramphenicol, Erythromycin, Tetracyclin, Metronidazol, Fluorochinolone, Cotrimoxazol sind in der Schwangerschaft kontraindiziert.
- Große Vorsicht ist bei Aminoglycosiden, Vancomycin, Clindamycin, Imipenem, Nitrofurantoin, gegeben.
- Wegen Störungen der Zahn- und Knochenentwicklung sind Tetracyclin und Fluorochinolone bei Kindern kontraindiziert.

### 2.3.9 Antibiotikagabe in der Zahnmedizin

Je nach Indikation unterscheidet man in der Zahnmedizin die therapeutische Antibiotikagabe, dies ist die Therapie einer lokal, akuten Entzündung, von der prophylaktischen Antibiotikagabe (3). Unter einer perioperativen, prophylaktischen Antibiotikagabe versteht man eine kurzzeitige, meist Einmalgabe eines Antibiotikums. Dies geschieht in der Regel vor Beginn des, oder spätestens während des Eingriffes. Postoperative Infektionen werden somit vermieden. Die perioperative Antibiotikatherapie ersetzt jedoch keinesfalls evidenzbasierte Hygienemaßnahmen zur Vermeidung postoperativer Infektionen. Ziel ist es, postoperative Wundinfektionen zu minimieren oder sogar zu verhindern. (7)

Aus der Literatursuche ergibt sich eine Einteilung in eine therapeutische sowie in eine prophylaktische Antibiotikagabe, mit der weiteren Unterteilung in lokale und systemische Risikofaktoren.

1) *Therapeutische Antibiotikagabe*

2) *Prophylaktische Antibiotikagabe*

**Lokale Indikation:**

- (St. p.) Radiatio im Mund-, Kieferbereich
- Bisphosphonattherapie
- Chirurgisch bedingte Risiken

**Systemische Indikation:**

- Endokarditisprophylaxe
- Reduzierte Immunabwehr
- Gelenktotalendoprothesen

### 3 Material und Methode

Literatur zur Frage der *Antibiotikagabe* und vordergründig zur *prophylaktischen Antibiose in der Zahnmedizin* wurde mittels PubMed-Suche, allgemeiner Google-Suche und Google-Scholar, offiziellen medizinischen Internetseiten, Websites unterschiedlicher Gesellschaften (mit bestehenden Richtlinien), allgemeinmedizinischer und zahnmedizinischer Fachliteratur aus Büchern und Online Bibliotheken (google books), sowie Fachzeitschriften gesucht.

Als Schlüsselwörter wurden adverse reactions, antibiotics, bacterials, bacteremia, endocarditis, dental, guidelines, immunodeficiency, infections, local, microorganism, oral implantology, osteradionecrosis, prevention of endocarditis, prophylactic, prosthetic joint replacement, risk factors, single-dose and multi-dose, systemic, therapeutic, third molar surgery in verschiedenen Kombinationen verwendet.

Die Literaturrecherche erfolgte zuerst elektronisch. Es wurde die Datenbank PubMed für die Jahre 1969 bis 2012 durchsucht. Eine weitreichende Durchsicht folgender Bereiche wurde durchgeführt: allgemeine Antibiose in der Zahnmedizin, prophylaktische Antibiotikagabe, Risikofaktoren in der Zahnmedizin und Mikrobiologie der Mundhöhle. Leserbriefe und Fallberichte wurden ausgeschlossen. Anhand der gesammelten Literatur konnte ein Überblick erstellt werden. Über Titel und Abstract wurden Literaturangaben ausgeschlossen, welche sich nicht spezifisch mit der Fragestellung auseinandersetzen haben. Wichtige Texte wurden studiert, inhaltlich das Wichtigste notiert und zusätzlich relevante Studien gekennzeichnet. Auch wurden wiederum nicht relevante Publikationen verworfen. Über die Literaturverzeichnisse in Frage kommender Literaturstellen, konnten weitere relevante Artikel gefunden werden.

Der nächste Schritt der Literaturrecherche befasste sich mit der Suche nach bestehenden internationalen Leitlinien insbesondere von europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften. Deren aktuelle Richtlinien, Empfehlungen und Stellungnahmen zur Antibiotikatherapie, und –prophylaxe wurden zusammengefasst sowie deren Aussagen notiert und gegenübergestellt. Offizielle medizinische Websites spielten hier eine hilfreiche Rolle.

Bestehende Empfehlungen folgender Fachgesellschaften wurden eingeholt:

- Leitlinien der Paul Ehrlich- Gesellschaft
- der deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde sowie
- der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaft
- Lupus Foundation
- American Dental Association
- American Academy of Orthopedic Surgeons
- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
- Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie
- American Heart Association (AHA) 2007
- British Society for Antimicrobial Chemotherapie (BSAC) 2006
- European Society of Cardiology (ESC) 2009
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2008

Eine weitere sehr wichtiger Abschnitt der Literatursuche beinhaltete allgemeinmedizinische und zahnmedizinische Fachliteratur aus Büchern und Online-Bibliotheken; sowie Zeitschriften aus dem zahnmedizinischen Bereich. Allgemeinmedizinische und zahnmedizinische Bücher der Fächer Pathologie, Pathophysiologie, Mikrobiologie, Pharmakologie, Toxikologie, Biologie, Physiologie, Infektiologie wurden zusammengetragen. Der Fokus wurde auf Buchkapitel und Zeitschriften-Artikel gerichtet, welche die Fragestellung und die dazugehörige Grundlage dieser Literaturrecherche beantworten konnten.

Es wurde eine systematische Übersichtsarbeit mit einer Zusammenfassung der vorhandenen Literatur erarbeitet. Resultate dieser Literaturrecherche aus gesammelten Publikationen, bestehenden Empfehlungen und Richtlinien (Guidelines) führten zu dem Erstellen eines Leitfadens für die prophylaktische Antibiotikagabe in der zahnärztlichen Praxis.

## 4 Ergebnisse

In diesem Abschnitt der Arbeit werden Ergebnisse, Empfehlungen und bestehende Richtlinien der Literatur und Fachgesellschaften präsentiert. Zum Schluss werden die daraus resultierenden Leitlinien vorgestellt.

Eine Durchsicht der Literatur von den Jahren 1969-2012 ergab eine Publikationsliste von 54 Originalarbeiten, 31 Übersichtsarbeiten, 13 Stellungnahmen/Richtlinien/Empfehlungen, 17 Buchbeiträge und 3 Internetquellen. Insgesamt wurden 118 Literaturangaben ausgewählt.

Aus der Literatursuche, werden gewisse Empfehlungen in Gruppen zusammengefasst und beschrieben.

- Allgemeine Empfehlungen zur perioperativen Antibiotikaphylaxe (PAP)
- Empfehlungen bei spezielle zahnmedizinischen Eingriffen
- Empfehlungen für spezielle Situationen

Auflistung der gesamten Literaturrecherche dieser Arbeit:

Bücher	Internetquellen	Leitlinien, Richtlinien und Stellungnahmen	Originalarbeiten	Übersichtsarbeiten
(Aktories et al. 2009) (Beubler. 2005) (Bock et al. 1985) (Böcker et al. 1996) (Böttger. 2011) (Büttner & Thomas. 2002) (Dangalis. 2011) (Herzog & Horch. 1995) (Kayser et al. 2010) (Lüllmann et al. 2010) (Miksits & Hahn. 2003) (Mims et al. 2004) (Pschyrembel. 1990) (Reinthalder & Feierl. 2004) (Siegenthaler. 2000) (Wolf et al. 2004) (Hahn et al. 2004)	(Gatermann. 2011) (Lupus Foundation of America, Inc. 2012) (Österreichische Gesellschaft für Antimikrobielle Chemotherapie. 2012)	(Arbeitskreis "Krankenhaus-& Praxishygiene" der AWMF. 2012) (Center for Clinical Practice at NICE. 2011) (Dajani et al. 1997) (Gould et al. 2006) (Habib et al. 2009) (Vogel et al. 2002) (Wacha et al. 2010) (Wilson et al. 2008) (Al-Nawas. 2002) (American Dental Association & American Academy of Orthopedic Surgeons. 2003) (Grötz & Kreuzsch. 2006) (Lockhart et al. 2012) (Nkenke. 2008)	(Aksoy et al. 2007) (Anderson et al. 2005) (Burnett. 1970) (Cabell et al. 2002) (Chu et al. 2005) (Deacon et al. 1996) (Delahaye et al. 1995) (Dent et al. 1997) (Dodson et al. 1994) (Forner et al. 2006) (Garibaldi et al. 1991) (Gynther et al. 1998) (Happonen et al. 1990) (Hockett et al. 1977) (Kujath et al. 2006) (Lalani et al. 2006) (Letaief et al. 2007) (Li & Somerville. 1998) (Lindeboom et al. 2005) (Lindeboom & van den Akker. 2003) (Lockhart. 1996) (Lockhart et al. 2004) (Martin et al. 1997) (Palmer et al. 2000) (Peterson. 1990) (Poeschl et al. 2004) (Prabhu et al. 2004) (Renzulli et al. 2001) (Resnik & Misch. 2008) (Rise et al. 1969) (Roberts et al. 1997) (Schaumann et al. 2000) (Sconyers et al. 1973) (Sekhar et al. 2001) (Sobottka et al. 2002) (Starkebaum et al. 1977) (Strom et al. 1998) (Takeda et al. 2005) (Thornhill et al. 2011) (Thyne & Ferguson. 1991) (Vudiniabola et al. 1999) (Wahl. 1995) (Waltimo et al. 2005) (Williford et al. 1989) (Blomgren & Lindgren. 1980) (Akiyama et al. 2003a) (Akiyama et al. 2003b) (Kanas et al. 2002) (Lentino. 2003) (Haussler et al. 2007) (Pandey et al. 2000) (Segawa et al. 1999) (Sulaiman et al. 2003) (Pulido et al. 2008)	(Beynon et al. 2006) (Cheng et al. 2005) (Esposito et al. 2010) (Farbod et al. 2009) (Hall et al. 1999) (Lambrecht. 1995) (Lawler et al. 2005) (Lockhart. 2000) (Lockhart et al. 2002) (Lockhart & Durack. 1999) (Lockhart et al. 2007) (Lockhart & Schmidtke. 1994) (Moreillon & Que. 2004) (Nabil & Samman. 2011) (Pallasch. 2003) (Pallasch & Slots. 1996) (Roberts. 1999) (Rossi et al. 2005) (Schlein et al. 1991) (Schmidmaier et al. 2006) (Seymour & Whitworth. 2002) (Sherman-Weber et al. 2004) (Steckelberg & Wilson. 1993) (Ruggiero et al. 2009) (Poveda-Roda et al. 2008) (Brause. 1989) (Zimmerli et al. 2004) (Del Pozo & Patel. 2009) (Santini et al. 2006) (Acham & Jakse. 2012) (Barasch et al. 2008)

Tabelle 4: Publikationsliste

## 4.1 Allgemeine Empfehlungen zur perioperativen Antibiotikaphylaxe

Nach Empfehlungen der PEG (7), DGZMK (77) und AWMF (72) :

Durch Eingriffe in der Mundhöhle werden unumgänglich Bakteriämien ausgelöst. Auch können lokale Wundinfektionen zu postoperativen Wundinfektionen führen.

Man bewertet intraorale Eingriffe in der Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde als sauber-kontaminiert, dabei wird die Wundinfektionsrate auf ca. 8% geschätzt.

Um diese postoperativen Infektionen zu vermeiden gibt es die Möglichkeit einer perioperativen, systemischen, prophylaktischen Antibiotikagabe (PAP). Allerdings sollte dafür eine klare Indikation vorliegen.

Die Indikation hängt von der *Wundklassifikation* ab. Zusätzlich muss man aber auch noch individuell, auf den Patienten bezogene und operationsbedingte *Risikofaktoren* berücksichtigen. Nach Garibaldi, R.A. haben Operationszeiten über 75 Minuten und das gleichzeitige Auftreten von mehreren Risikofaktoren die größte Bedeutung für die Entwicklung einer postoperativen Wundinfektion. (84) Kujath, P. betont, dass eine individuelle Prophylaxe nach Erstellung eines Risikoprofils und der Abwägung der zu erwartenden operationsbedingten Risiken gewählt werden muss. Er nennt dies eine risikoadaptierte Antibiotikaphylaxe. (87)

### Wundklassifikation:

- Sauber aseptische Eingriffe:  
(Bsp.: primärer Wundverschluss; atraumatische Operationstechniken; aseptische Operationsgebiete; fehlerfreie chirurgische Technik; etc.)
- Sauber-kontaminierte Eingriffe (bedingt septisch):  
(Bsp.: kleine chirurgische Fehler; intraoperative Komplikationen; Eingriffe ohne signifikante Kontamination; keine Drainagen, etc.)
- Kontaminierte Eingriffe:  
(Bsp.: intraoperative Fehler; akute, eitrige Entzündungen im Operationsgebiet; offene, frische, traumatische Wunden; etc.)
- Schmutzige (infizierte) Eingriffe:  
(Bsp.: akute bakterielle Infektion, ohne Eiter; traumatische Wunde mit devitalisiertem Gewebe, Drainagen von Abszessen, Eiteransammlungen; Fremdkörperentfernung; traumatische Eingriffe; etc.)

### Patientenbezogene Risikofaktoren:

- Alter (>70)
- Diabetes Mellitus
- Reduzierter Allgemeinzustand, schlechter Gesundheitszustand (ASA >2); ASA (American Society of Anesthesiology) ist eine weitere Klassifikation zum Abschätzen des perioperativen Risikos. Je höher der ASA Score ist, desto schlechter ist der Allgemeinzustand des Patienten (ASA 1-5).
- Immunsuppression
- Übergewicht/Mangelernährung
- Dialysepatienten
- Kardiologische Erkrankungen (siehe Endokarditisprophylaxe)
- Nephrologische Erkrankungen
- Alkoholabusus, etc.

### Operative Risikofaktoren:

- Präoperativ:  
(Bsp.: Offene Frakturen, kontaminiert-schmutzig; Rezidiveingriffe; avitaler Fremdkörper; Notfalloperationen; maligne Erkrankungen. Auch publiziert Grötz, K.A. Bisphosphonattherapie i.v. und st.p. Radiatio, (4); etc.)
- Intraoperativ:  
(Bsp.: Operationsdauer länger als 2 Stunden, Risiko steigt mit jeder weiteren Stunde; Erfahrung des Chirurgen; infizierter Operationsbereich; ausgedehnte Blutung; etc.)
- Postoperativ:  
(Bsp.: wiederholte Operation; Drainagedauer (>3 Stunden), zentraler Venenkatheter, etc.)

### Etablierte Indikationen sind:

- Patienten mit der Wundklassifikation „kontaminiert“ und „schmutzig“
- Aseptische Eingriffe mit Fremdkörperimplantation
- Besonders schwerwiegende Folgen von Infektkomplikationen (Empfehlungen ohne wissenschaftlich belegten klinischen Studien)

Bei „sauberen“ und „sauber-kontaminierten“ Eingriffen ist das Vorhandensein von Risikofaktoren zu prüfen.

Wichtig ist zu beachten, dass durch eine PAP immer das Risiko von Resistenzentwicklungen besteht, der Selektionsdruck zu nimmt und auch Komplikationen der Nebenwirkungen auftreten können.

### **Durchführung und Dauer der PAP:**

Antibiotika können oral oder intravenös verabreicht werden.

Der Zeitpunkt der Applikation muss mit dem Zeitpunkt der Operation abgestimmt sein, und richtet sich nach den Eigenschaften des Antibiotikums. Um postoperative Wundinfektionen zu vermeiden muss im Moment der intraoperativen bakteriellen Kontamination ein suffizienter Wirkspiegel des Präparates im Operationsgebiet vorliegen (MHK90). Der späteste Zeitpunkt ist intraoperativ bei Auftreten von Schwierigkeiten.

Die antibiotische Abdeckung sollte von Beginn bis Ende der Operation gegeben sein. Die Einmalgabe von einem Antibiotikum ist für Operationen unter 2 Stunden gedacht. Bei länger dauernder Operation oder einem vermehrten Blutverlust ist eine Folgedosis indiziert. Der Zeitpunkt hängt von der Halbwertszeit des Antibiotikums ab. Dauert die Operation länger als die doppelte Halbwertszeit ist eine wiederholte PAP erforderlich.

Nach Wundverschluss ist eine Kontamination des Operationsgebietes nicht mehr möglich, allerdings erhöht jede weitere Gabe von Antibiotika das Risiko von Resistenzbildung und unerwünschte Nebenwirkungen. (3)

### Antibiotikaauswahl:

Optimale Anforderungen an PAP sind eine bakterizide Wirksamkeit, geringe oder keine Nebenwirkungen, und es sollte kostengünstig sein. Grundsätzlich sollte es nur das dem Operationsfeld zugeschriebene Erregerspektrum erreichen.

Wirkstoffklasse	Wirkstoffbeispiel	Applikationszeitpunkt und Art	Dosierung bei Erwachsenen	Dosierung bei Kindern
<i>Penicillin mit erweitertem Wirkspektrum</i>	Amoxicillin	60 min vor dem operativen Eingriff per os	<70kg KG 2g per os >70kg KG 3g per os	<15kg KG 0,75g per os 15-30kg KG 1,5g >30kg KG 2g
<i>Cephalosporin</i>	Cefalexin	60 min vor dem operativen Eingriff per os	2g per os	50mg/kg KG
<i>Lincosamide</i>	Clindamycin	60 min vor dem operativen Eingriff per os	600mg per os	20 mg/kg KG

Tabelle 5: „Single-Shot“-Antibiotikagabe (3)

### Antibioseformen:

Unterschiedliche Möglichkeiten Antibiotika perioperativ, prophylaktisch zu verabreichen werden in der Publikation von Acham S (2012) beschrieben und hier übernommen.

	Indikation	Dosierung, Einnahmedauer
„single shot“-Antibiose	Systemisches Risiko bei bakterieller Streuung	Doppelte Einzeldosis 1 Stunde präoperativ
„1x Wiederholungs-dosis“	Lange OP- Dauer (>3 Stunden, >doppelte Wirkstoffhalbwertszeit)	Zweitdosis nach ca. 3-4 Stunden
„Kurzzeit-Antibiose“	Eingriffsbezogene Risikosituation	Normale Tageswirkdosis für 4-5 Tage (oder länger)
„Langzeit-Antibiose“	Lokale Risikosituation	Normale Tagesdosis bis über die Nahtentfernung hinweg (14 Tage oder länger)

Tabelle 6: Möglichkeiten der Antibiose (19)

## 4.2 Empfehlungen bei speziellen Zahnmedizinischen Eingriffen

Häufig durchgeführte oralchirurgische Eingriffe und in der Literatur beschrieben, werden mit resultierenden Empfehlungen für oder gegen eine Antibiotikaprophylaxe in diesem Kapitel präsentiert und anschließend im Kapitel Diskussion genauer erläutert.

In der aktuellen Literatur werden Eingriffe ohne gesteigerte postoperative Wundinfektionsrate von Eingriffen mit gesteigerter Gefahr einer Infektion nach einem chirurgischen Eingriff, mit Indikation einer perioperativen AB-Gabe, differenziert.

Häufig durchgeführte oralchirurgische Eingriffe, welche in der Literatur oft beschrieben werden, sind die Behandlung von Abszesse, Dentitio difficilis, operative Entfernung von Zähnen, Wurzelspitzenresektionen, Zystenoperationen und auch das Eröffnen der Kieferhöhle im Zuge eines operativen Eingriffes, und deren Therapie wird in der Literatur erläutert.

Vordergründige Therapie eines Abszesses, ist das Eröffnen und Entleeren von Pus. Ist dies nicht möglich wird eine antimikrobielle Abdeckung laut Al-Nawas, B. 2002, empfohlen. (59) Ziel ist dann, Superinfektionen und Ausbreitungen in Nachbarstrukturen zu vermeiden. Die Therapie der ersten Wahl bei dentitio difficilis ist zuerst eine Lokalbehandlung der Infektion, treten allerdings Symptome wie Schluckbeschwerden, Fieber, Kieferklemme auf, ist das ein Zeichen einer Superinfektion und eine Antibiotikatherapie ist indiziert. (2)

<b>Zahnmedizinischer Eingriff</b>	<b>Empfehlung</b>
Abszess	-ohne Ausbreitungstendenz: NEIN (2,59) -mit Ausbreitungstendenz: JA (2,59)
Dentitio difficilis	-ohne Zeichen einer Superinfektion: NEIN (2,59) -mit Zeichen einer Superinfektion: JA (2,59)
Einfache ambulante oralchirurgische Eingriffe	-Zahnextraktion: NEIN (86,96,100) -operative Entfernung von Zähnen: NEIN (86,100) -op. Entfernung von Weisheitszähnen: NEIN (86,100) -Wurzelspitzenresektionen: NEIN (90) -Entzündliche Komplikationen: JA (86,96,100)
Zystenoperationen	-ohne Freilegung von Nerven: NEIN (2) -mit Freilegung von Nerven: JA (2)
Eröffnung der Kieferhöhle	-Entzündungsfreie Kieferhöhle mit plastischer Deckung innerhalb von 6 Stunden: NEIN (114) -Mit Entzündung der Kieferhöhle: JA (114)
Knochenaugmentation	-mit Knochenersatzmaterial: JA (3) -mit autologem Knochen: Ja (5) -Sinusbodenaugmentationen: JA (3)
Einsetzen von Implantaten	-gleich zu setzten mit Fremdmaterial: JA (6,98,111)

**Tabelle 7: Empfehlungen bei speziellen zahnmedizinischen Eingriffen**

## 4.3 Empfehlungen für spezielle Risikopatienten

### *Prophylaktische Antibiotikagabe*

#### **Lokale Risikofaktoren:**

- (St. p.) Radiatio im Mund-, Kieferbereich
- Bisphosphonattherapie

#### **Systemische Risikofaktoren:**

- Endokarditisprophylaxe
- Reduzierte Immunabwehr
- Gelenktotalendoprothesen

### 4.3.1 Lokale Risikofaktoren

#### **Radiatio im Mund-, Kieferbereich**

Patienten st.p. Radiatio (Kumulativedosis von 40-60 Gy) im Mund-, -Kieferbereich haben ein lebenslanges erhöhtes Risiko eine Osteoradionekrose zu entwickeln. Dies bedeutet eine strenge Indikationsstellung für chirurgische Eingriffe im zahnmedizinischen Bereich. (29)

- Laut der Stellungnahme der DGZMK (4), besteht die lebenslange Empfehlung einer systemisch antiinfektiven Antibiotikaprophylaxe bis Abschluss der Wundheilung. Die Gabe kann aufgrund individueller Risikofaktoren verlängert werden.
- Auch Nabil, S. empfiehlt in einer Übersichtsarbeit eine Antibiotikaprophylaxe für Patienten st.p. Radiatio im Mund-, Kieferbereich. (29)

#### **Bisphosphonattherapie**

Das Risiko für das Entstehen einer Kiefernekrose („osteonecrosis of the jaw“, ONJ) nach einer Bisphosphonattherapie erhöht sich nach chirurgischen Eingriffen.(110).

- Die Notwendigkeit einer Antibiotikaprophylaxe ist gegeben. (4,115)

- Aus der Stellungnahme der DGZMK (4) wird beschrieben:

<i>Hochrisikopatienten</i>	<i>Risiko der Verabreichung</i>
<u>Patienten, welche aufgrund eines malignen Geschehens Bisphosphonate bekommen:</u> -hochdosiert -intravenös -über einen längeren Zeitraum	<u>Es besteht ein individuelles Risiko, welches von folgenden Punkten abhängig ist:</u> -Dosierung -Dauer -Applikationsform -Typ der entsprechenden Medikation

**Tabelle 8: Antibiotikaprophylaxe zur Bisphosphonattherapie (4)**

Laut AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) und der DGZMK gilt, dass neben der Indikation zu einer Antibiotikaprophylaxe die Mundgesundheit von wichtiger Bedeutung ist. Auch vermindert eine Zahnsanierung vor Beginn einer Bisphosphonattherapie das Risiko einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose. (4,26)

- Eine systematische, antiinfektive Antibiotikaprophylaxe wird bei dieser Risikogruppe bis Abschluss der primären Wundheilung lebenslang empfohlen. Die Nähte können in der Regel nach dem 10. postoperativen Tag entfernt werden. Allerdings kann die Nahtentfernung den individuellen Risikofaktoren angepasst werden. (4,26)

Zahnmedizinische chirurgische Eingriffe wie zum Beispiel, Zahnextraktionen und parodontal-chirurgische Eingriffe, oder oralchirurgische Eingriffe, sowie dentale Infektionen erhöhen das Risiko einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers (BRONJ) um das 7-fache. (26)

Zu den Kofaktoren einer BRONJ werden von der DGZMK zusätzlich die Riskofaktoren Strahlentherapie, Immunsuppression und Cortison-Langzeittherapie aufgelistet. (4)

### 4.3.2 Systemische Risikofaktoren

#### **Endokarditisprophylaxe:**

Aktuelle Richtlinien zur Endokarditisprophylaxe unterschiedlicher Gesellschaften werden mit Angabe der Hochrisikopatienten und definierten Eingriffen beschrieben:

- American Heart Association (AHA) 2007 (18)
- British Society for Antimicrobial Chemotherapie (BSAC) 2006 (73)
- European Society of Cardiology (ESC) 2009 (74)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2008 (16)

<b>Gesellschaft</b>	<b>Definierte Hochrisikopatienten</b>	<b>Definierter Eingriff</b>	<b>PAP</b>	<b>Präoperative CHX 0,2%-Spülung</b>
<b>NICE-Richtlinien (2008)</b>	-erworbene Herzfehler mit Stenosen oder Klappeninsuffizienz -Herzklappenersatz -angeborene Herzfehler welche nicht oder palliativ behandelt wurden -vorangegangene IE -Hypertrophe Kardiomyopathien	Bei KEINEM Eingriff *)	KEINE AB-Gabe für die reine Prophylaxe von IE	KEINE präoperative Anwendung von CHX
<b>AHA-Richtlinien (2007)</b>	-Patienten mit überstandener IE -Patienten mit Herzklappenersatz -Patienten mit alloprothetischer Herzklappenrekonstruktion (bis 6 Mo. postop.) -Patienten mit angeborenen Herzfehlern (zyanotische Herzfehler, nicht oder palliativ mit Shunts operiert sind; st .p. op. mit residuellen Defekten oder Konduits; alle vollständig prothetisch operierten Herzfehler, bis 6 Mo. postop.) -Patienten nach Herztransplantationen mit Valvulopathie	Eingriffe mit Manipulationen an der Gingiva, oder des Parodonts	-2g Amoxicillin 1 h präoperativ -bei Penicillinallergie 2g Cefalexin, oder 600mg Clindamycin, oder 500mg Azithromycin oder Clarithromycin 1 h präoperativ	KEINE präoperative Anwendung von CHX
<b>BSAC-Richtlinien (2006)</b>	-erworbene Herzfehler mit Stenosen oder Klappeninsuffizienz -Herzklappenersatz -vorangegangene IE	Invasiv dentalen Eingriffe	-3g Amoxicillin 1 h präoperativ -bei Penicillinallergie 600mg Clindamycin 1 h präoperativ	Eine präoperative ein minütige Spülung wird empfohlen

<b>ESC-Richtlinien (2009)</b>	-Patienten mit Klappenprothesen und anderen Herzeingriffen, bei denen prothetisches Material verwendet wird. -Patienten mit vorhergegangener IE -Patienten mit angeborenen Herzfehlern, insbesondere jene mit komplexen zyanotischen Herzfehlern und palliativen Shunts, Konduits oder anderen Prothesen -Korrekturoperationen ohne residuelle Defekte (AB-Prophylaxe wird in den ersten 6 Monaten empfohlen) -Residuelle Defekte im Bereich prothetischen Materialien.	Invasiv dentale Eingriffe mit Traumatisierung der Mukosa	-2g Amoxicillin 1 h präoperativ -bei Penicillinallergie: 600mg Clindamycin, oder 500mg Azithromycin oder Clarithromycin 1 h päroperativ	Die Spülung mit CHX wird nicht empfohlen
-------------------------------	---	--	---	--

**Tabelle 9: Orale Endokarditisprophylaxe-Zusammenfassung bestehender Guidelines**

Prophylaxe bei Kindern:

AHA & ESC	BSAC
Amoxicillin 50mg/kg KG	Amoxicillin >10Jahre Normaldosis, 5-10 Jahre 1,5g, <5Jahre 750mg
Clindamycin 20mg/kg KG	Clindamycin >10Jahre Normaldosis, 5-10 Jahre 300mg, <5Jahre 150mg
Cefalexin 50mg/kg KG	Azithromycin >10Jahre Normaldosis, 5-10 Jahre 300mg, <5Jahre 200mg
Azithromycin oder Clarithromycin 15mg/kg KG	

**Tabelle 10: Orale Endokarditisprophylaxe-Empfehlungen der Fachgesellschaften für Kinder**

\*) Gründe warum die Antibiotikaphylaxe in den NICE-Richtlinien nicht empfohlen wird:

- Es gibt keine Beweise, welche zeigen, dass ein zahnärztlicher Eingriff eine IE auslösen kann
- Gewöhnliches Zähneputzen verursacht häufiger Bakteriämien als ein einziger zahnärztlicher Eingriff; und stellt somit ein viel höheres Risiko dar.
- Die klinische Wirksamkeit einer prophylaktischen Antibiose ist nicht gesichert.
- Antibiotika-Prophylaxe erzeugt viel eher lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie Anaphylaxie und das Risiko daran zu sterben als ohne AB an einer IE zu versterben.
- Die AB Behandlung ist nicht kosteneffektiv

Aus Sicht der NICE-Richtlinien sind folgende Punkte für Endokarditis-Risikopatienten vordergründig:

- Aufrechterhalten der Mundgesundheit als präventive Maßnahme,
- die stetige Untersuchung und sofortige Behandlung aller auftretenden Infektion,
- Genaueste Sensibilisierung für Symptome einer infektiösen Endokarditis, sowie
- im Fall des Auftretens einer IE, sofortige effektive antibiotische Behandlung einleiten.

### **Reduzierte Immunabwehr**

Immundefekte können durch Mangel an Lymphozyten oder Antikörper und Störung der Phagozytose entstehen. Klinisch liegt eine gestörte zelluläre und humorale Immunabwehr vor und folglich eine erhöhte Infektanfälligkeit.

Immundefekte lassen sich in angeborene (BSP.: Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematosus (SLE), etc.) und erworbene (Bsp.: maligne Erkrankungen, Mangelernährung, HIV/AIDS, Immunsuppression durch Chemotherapie, etc.) unterteilen. (24)

Einige Stellungnahmen empfehlen eine prophylaktische AB-Gabe vor invasiven, zahnärztlichen Eingriffen bei immungeschwächten Patienten. (2,71,83,107,108,115,121,123,124) Umfragen zeigten, dass dies eine gängige Therapie ist. (94,116). Allerdings existieren keine wissenschaftlichen Daten als Grundlage für spezifische Leitlinien zur Behandlung dieser Patienten. (117)

<i>Abwehrgeschwächte Patienten</i>	<i>Antibiotikaprophylaxe: JA</i>
Angeborene Immundefekte	-Autoimmunerkrankungen: Bsp. SLE (71)
Erworbene Immundefekte	-maligne Erkrankungen (115) -Leukämie (107) -HIV/AIDS (83) -Immunsuppression durch Chemotherapie (2) -Immunsuppression nach Organtransplantation (115) -DM (instabiler Stoffwechsel) (2,123), etc.

**Tabelle 11: Antibiotikaprophylaxe bei immungeschwächten Patienten**

## Gelenksendoprothesen (TEP)

Aktuelle Empfehlungen aus der Literatur werden beschrieben:

- ADA/AAOS (American Dental Association/American Academy of Orthopaedic Surgeons (75)
- Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie (120)

<i>Gesellschaft</i>	<i>PAP</i>	<i>Definierte Risikopatienten</i>
<i>ADA/AAOS</i>	Eine PAP wird empfohlen	<u>Patienten, mit folgenden Erkrankungen innerhalb der ersten 2 Jahre st.p. TEP:</u> -Mangelernährung -DM -Hämophilie -Rheumatische Arthritis -SLE -vorangegangene Gelenkentzündung oder -Immunsuppression
<i>Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie</i>	Es wird keine PAP empfohlen	-Keine AB-Prophylaxe bei TEP-Patienten -Allerdings bestehen klaren Empfehlungen für die Infektionsprohylaxe *)

**Tabelle 12: Antibiotikaprophylaxe bei TEP Patienten**

\*) Klare Empfehlungen für die sichere Infektionsprophylaxe werden beschrieben:

- Zahnsanierungen vor TEP-Operationen, zusätzliches Aufrechterhalten der Mundgesundheit
- Keine AB-Prophylaxe bei TEP-Patienten
- Sofortige antibiotische Behandlung auftretender Infektionen

- Beseitigen aller Risikofaktoren z.B. Hautinfektionen, Blasenkatheter, etc., welche zu Bakteriämien führen
- Selbe Indikation und Anwendung der bei der Endokarditisprophylaxe zum Einsatz kommenden Medikamente.

#### 4.4 „Grazer Empfehlungen“ zur prophylaktischen AB-Gabe

Nach eingehender Literaturrecherche, beziehungsweise in Zusammenführung von Expertenmeinungen und Erfahrungen der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz, wurden „Grazer Empfehlungen zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe“ zusammengefasst.

##### 1) Lokale Indikationen:

###### a) Lokales Risiko

- Strahlentherapie
- Schlechte Mundhygiene
- Bisphosphonattherapie

###### b) Chirurgisches Risiko

- Operationsdauer > 3 Stunden
- Ausgedehnte Blutung
- Knochen-und Hartgewebsaugmentation
- Komplexe Implantation
- Kieferhöhlenrevision

##### 2) Systemische Indikationen:

###### a) Endokarditisrisiko<sup>\*)</sup>

- Patienten st.p. IE
- Patienten mit Herzklappenersatz und anderen Herzeingriffen, wobei prothetisches Material verwendet wurde
- Patienten mit künstlicher Herzklappenrekonstruktion, Korrekturoperationen oder Katheterinterventionen ohne residuelle Defekte (in den ersten 6 Monaten bis zur Endothelialisierung des prothetischen Materials.)
- Residuelle Defekte im Bereich von prothetisch eingesetztem Material
- Herztransplantationen mit entwickelter Valvulopathie
- Patienten mit angeborenem Herzfehler

- Komplexe zyanotische Herzfehler
- Operierte Herzfehler, mit palliativen Shunts Conduits oder anderen prothetischen Materialien

b) Reduzierte Immunabwehr

*Angeborene Immundefekte:*

- Autoimmunerkrankungen (medikamentöse Immunsuppression)  
Bsp.: Lupus erythematosus (SLE)

*Erworbene Immundefekte:*

- Chemotherapie
- Immunsuppression (Organ-, Stammzell-, Knochenmarkstransplantation)
- Krankheitsbedingt (hämatopoetische Krankheiten, HIV/AIDS, DM mit labiler Stoffwechsellage, multimorbide Patienten)

\*) Als Risikoeingriffe bei Risikopatienten, gelten alle Manipulationen an Gingiva oder Parodontium.

<b>PROPHYLAKTISCHE GABE</b>		
	<b>Indikation</b>	<b>Dosierung, Einnahmedauer</b>
<b>„single shot“-Antibiose</b>	Systemisches Risiko bei bakterieller Streuung	Doppelte Einzeldosis 1 Stunde präoperativ
<b>„1x Wiederholungs-dosis“</b>	Lange OP- Dauer (>3 Stunden, >doppelte Wirkstoffhalbwertszeit)	Zweitdosis nach ca. 3-4 Stunden
<b>„Kurzzeit-Antibiose“</b>	Eingriffsbezogene Risikosituation	Normale Tageswirkdosis für 4-5 Tage (oder länger)
<b>„Langzeit-Antibiose“</b>	Lokale Risikosituation	Normale Tagesdosis bis über die Nahtentfernung hinweg (14 Tage oder länger)

Tabelle 13: Möglichkeiten der Antibiose (19)

Wahl	Wirkstoffklasse	Wirkstoffbeispiel	Applikationszeitpunkt und Art	Dosierung bei Erwachsenen	Dosierung bei Kindern
Patient ohne Penicillinallergie					
1. Wahl	<i>Penicillin</i>	Amoxicillin	60 min vor dem operativen Eingriff per os	<70kg KG 2g per os >70kg KG 3g per os	<15kg KG 0,75g per os 15-30kg KG 1,5g >30kg KG 2g
Alternative	<i>Cephalosporin</i>	Cefalexin	60 min vor dem operativen Eingriff per os	2g per os	50mg/kg KG
Patient mit Penicillinallergie					
1. Wahl	<i>Lincosamide</i>	Clindamycin	60 min vor dem operativen Eingriff per os	600mg per os	20 mg/kg KG
Alternative	<i>Makrolide</i>	Clarithromycin oder Azithromycin	60 min vor dem operativem Eingriff per os	500mg per os	15 mg/kg KG

**Tabelle 14: „Single-Shot“-Antibiotikagabe (modifiziert) (77)**

Das präoperative Spülen mit einer 0,2%igen Chlorhexidin-Spülung ist nicht indiziert.

## 5 Diskussion

Bestehende Literatur zu den Themen Antibiotikatherapie und -prophylaxe in der Zahnmedizin wurden in dieser Arbeit gesammelt und präsentiert. Basierend auf den Ergebnissen der Recherche entstanden Empfehlungen zur prophylaktischen Antibiotikagabe in der Zahnmedizin. Diese Empfehlungen und Richtlinien werden anhand unterschiedlicher Literaturangaben diskutiert.

Unabhängig von der Wundklassifikation gibt es für spezielle Risikopatienten im Moment nur Empfehlungen zur PAP. Lambrecht, J.T hebt in seiner Publikation 2004 deutlich hervor, dass nach wie vor keine wissenschaftliche Grundlage für den prophylaktischen Gebrauch von Antibiotika in der zahnärztlichen Chirurgie besteht. (2)

Zahnextraktionen, operative Entfernung von Zähnen, inklusive Weisheitszahnentfernung und Wurzelspitzenresektionen werden in der Literatur als einfache oralchirurgische Eingriffe zusammengefasst. Die meisten Autoren sehen darin keine Indikation zur systemischen perioperativen Antibiotikatherapie. Erst bei entzündlichen Komplikationen bedarf es einer Antibiotikagabe. (86,96,100)

Die Studien von Happonen und Kollegen, sowie Sekhar und Kollegen verglichen Unterkiefer-Weisheitszahnoperationen in Bezug auf Wundinfektionen mit systemischer perioperativer Antibiotikagabe, mit einer Placebogruppe, welche kein Antibiotikum erhielten. Es sind doppelt-blinde, randomisierte, kontrollierte Studien. Beide Studien kamen zu dem Resultat, dass eine perioperative Antibiotikaprophylaxe zu keiner statistisch signifikanten Reduktion der postoperativen Wundinfektion nach Weisheitszahnoperationen führt. (86,100)

Lindeboom, J.A.H. veröffentlichte 2005 eine prospektiv, randomisierte, doppelt-blinde Studie, in welcher er belegte, dass eine perioperative Antibiotikatherapie bei Wurzelspitzenresektionen keinen Vorteil bezüglich postoperativer Wundinfektion hat. (90)

Lambrecht, J.T. empfiehlt in seiner Publikation 2004, für gesunde Patienten bei Operationen von Zysten, keine AB-Gabe. Biomaterialien füllen das Lumen aus, stabilisieren das Blutkoagel und unterstützen ausreichend die Heilung des Knochens. Kommt es allerdings während der Operation zu der Freilegung des N. alveolaris inferior, wird eine AB-Therapie empfohlen. (2)

Lambrecht, J.T. schreibt in einer weiteren Publikation 1995 über die Komplikation der Eröffnung der Kieferhöhle bei Operationen. Kommt es während eines zahnärztlichen Eingriffes zur Eröffnung der Kieferhöhle, ist primär keine AB-Therapie von Nöten. Da die

Kieferhöhle physiologischerweise steril ist. Voraussetzung ist allerdings die plastische Deckung innerhalb von 6 Stunden. Wenn eine Entzündung der Kieferhöhle nach Eröffnung vorliegt, werden konservative Therapien empfohlen und eine gezielte AB-Gabe kann individuell eingesetzt werden. (114)

In der Literatur werden auch die Indikationen zur AB-Gabe bei nicht akut entzündlichen, elektiven, sauber-kontaminierten Eingriffen wie Knochenaugmentation und das Setzen von Implantaten diskutiert.

Mit einer doppel-blinden, randomisierten, prospektiven, plazebo-kontrollierten Studie überprüfte Lindenboom, J.A. und van den Akker die Notwendigkeit einer perioperativen systemischen Antibiotikagabe zur Vermeidung postoperativer Infektionen nach Knochenaugmentationen mit autologem Material. Sie konnten mit dieser Studie zeigen, dass Augmentationen unter antibiotischer Abdeckung zu weniger postoperativen Wundinfektionen führten. Daher besteht die Empfehlung der perioperativen AB-Prophylaxe bei Augmentation der Kiefer mit autologem Knochen. (5) Obwohl es für Augmentationen mit Knochenersatzmaterial keine Studien gibt, welche belegen, dass die Gabe von Antibiotika eine postoperative Wundinfektion reduziert, wird aufgrund der bestehenden Studien für Knochenaugmentationen mit autologem Knochen, eine perioperative Antibiotikatherapie empfohlen. Ebenso wird die AB-Prophylaxe bei Sinusbodenaugmentationen befürwortet. (3)

Es gibt keine prospektiven, plazebo-kontrollierten Studien welche belegen, dass eine perioperative Antibiotikaprophylaxe postoperative Infektionen nach Einbringen von Implantaten reduziert. (85,98)

In der Literatur findet man nur Meinungen, welche für eine AB-Prophylaxe sprechen. (82,95,115) Allerdings kamen Esposito und Kollegen anhand einer Metaanalyse wiederum zum Resultat, dass es im Moment keinen klaren Beweis gibt, welcher für eine AB-Therapie spricht; *„It is still unknown whether postoperative antibiotics are beneficial, and which is the most effective antibiotic“*. (111)

Viele Zahnärzte verschreiben Antibiotika in Hinsicht auf postoperative Wundinfektionen nach Einbringen von Implantaten empirisch und generell für alle Implantatsetzungen. (98) Allgemein beschreibt die Literatur die Empfehlung einer Antibiotikaprophylaxe für die Implantattherapie. Es wird eine perioperative Antibiotikatherapie bei Einbringen von Fremdkörpern empfohlen. Somit bezieht man sich häufig auf diese Meinung. (6)

Eine Durchsicht der Literatur führte zu dem Ergebnis, dass ein Fehlen von ausreichend kontrollierten Studien in Bezug auf die prophylaktische Antibiotikagabe vorliegt. Das

Ergebnis der Studien zu den Themen Radiatio im Mund-, Kieferbereich, Bisphosphonattherapie, Endokarditisprophylaxe, immunsupprimierte Patienten und Patienten mit Gelenksendoprothesen, etc. ist weitgehend ungenügend.

Nabil, S. publiziert 2011, dass eine präventive hyperbare Sauerstofftherapie (Inzidenz 4%) und eine perioperative Abdeckung (Inzidenz 6%) den Versuch bieten, eine mögliche Osteoradionekrose (ORN) nach einer Strahlentherapie im Kopf-, Halsbereich, zu vermeiden. (29). Lawler, B. sagt, dass ein entzündungsfreier dentaler Zustand bei diesen Risikopatienten orale Infektionen und folgende Nekrosen vermeiden soll. (115)

Laut DGZMK besteht die Empfehlung einer systemischen antiinfektiven Prophylaxe. (Perioperative Prophylaxe, mit Einnahme der Antibiotika bis zur primären Wundheilung-Nahtentfernung ab dem 10. postoperativen Tag, wenn nötig kann die Prophylaxe auch länger weiter geführt werden). (4)

Obwohl der Gebrauch und die Effektivität der Antibiotikaprophylaxe bei Strahlenpatienten in der Literatur häufig als fragwürdig betrachtet wird, gilt sie als medikamentöse Standardprophylaxe bei Extraktionen st.p. Strahlentherapie. (29,109)

Der kausale Zusammenhang für das Entstehen einer Kiefernekrose nach einer Bisphosphonattherapie wird in der bestehenden Literatur diskutiert. Extraktionen bei dieser Risikogruppe sollten vermieden werden. Cheng beschreibt keine effektive Behandlung für Patienten welche mit Bisphosphonaten (BP) therapiert werden. (110)

Grötz, K.A. gibt in der Stellungnahme der DGZMK (4) „Zahnärztliche Betreuung von Patienten unter/nach Bisphosphonat-Medikation“ ein erhöhtes Risiko der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose nach zahnärztlichen Eingriffen an. Zu diesen Hochrisikopatienten zählen Patienten welche aufgrund eines malignen Geschehens hochdosiert, intravenös und über einen längeren Zeitraum eine Bisphosphonattherapie erhielten. Deren Behandlungskonzept inkludiert Prophylaxe, Prävention und Früherkennung, und die Behandlung auftretender BP-assoziiierter ONJ.

Die DGZMK beschreibt die Notwendigkeit des Erstellens eines individuellen Risikoprofils mit einer anschließenden prämedikamentösen Sanierung aller bestehender entzündlichen Prozesse im intraoralen Schleimhaut- und Kieferbereich, als wichtigste prophylaktische Maßnahme. (4) Gleichmaßen hebt die AAOMS hervor, dass eine Zahnsanierung vor Beginn dieser Therapie das Risiko einer Osteonekrose vermindert. (26) Unisono empfehlen die beiden Fachgesellschaften eine systemisch antiinfektive Prophylaxe mit Einnahme der Antibiotika bis zur primären Wundheilung. (4,26)

Bereits 2005 betonte Lawler, B. die Notwendigkeit einer perioperativen antibiotischen Prophylaxe. (115)

Im folgenden Abschnitt wird speziell die Problematik zur Endokarditisprophylaxe anhand der Bakteriämie, Mundgesundheit und Nebenwirkungen aufgerollt und diskutiert.

Transitorische Bakteriämien werden nach zahnärztlichen Eingriffen in sehr vielen Studien beschrieben. Dabei variieren die Häufigkeiten bei den einzelnen Eingriffen enorm. Beispielsweise findet man in vielen unterschiedlichen Literaturstellen, dass das Eintreten einer Bakteriämie bei einer Zahnextraktion von 10-100% variiert. Bakteriämien nach parodontal operativen Eingriffen werden mit 36-88% angegeben. Scaling und root planing (8-80%); das Legen von Kofferdam und Matrizen (9-32%); endodontische Behandlungen (mehr als 20%). (9-13)

Roberts, G.J. veröffentlichte 1997, dass die Häufigkeit einer Bakteriämie nach einem dentalen Eingriff ungefähr bei 25% liegen würde, und 58% der Bakterienstämme würden Streptokokken der Viridansgruppe sein. (99)

Zusätzlich gibt es sehr viele Studien welche Bakteriämien nach täglichen Aktivitäten beschreiben; wie zum Beispiel normales Zähneputzen und das Verwenden von Zahnseide (20-68%); Verwenden eines hölzernen Zahnstochers (20-40%) und sogar das Kauen von Speisen verursacht Bakteriämien bis zu 51%. (9,10,14,15)

Roberts, G.J. behauptet, dass zweimal Zähneputzen pro Tag ein 154000-fach höheres Risiko an einer Endokarditis zu erkranken birgt, als eine Zahnextraktion. (32)

Es gibt keine Studien, welche belegen, dass ein größeres Ausmaß und Dauer einer Bakteriämie eher zu einer IE führt. (118) Auch gibt es keine Angaben, welche Anzahl an Bakterien eine infektiöse Endokarditis erzeugt. Es wird angenommen, dass die meisten Patienten welche an Endokarditis erkrankten keinen zahnärztlichen Eingriff, in einem Zeitraum von zwei Wochen hatten. Studien geben eine Inkubationszeit von 7-14 Tage für IE nach einer Bakteriämie an. (101) Sie sollen hauptsächlich durch tägliche Aktivitäten verursacht werden. (102) Es wird nur angenommen, dass schlechte Mundhygiene, das Ausmaß der bestehenden Infektion, die Art des zahnärztlichen Eingriffes mit dem Ausmaß und der Dauer einer Bakteriämie in Zusammenhang stehen. (10,13,118)

Patienten mit schlechter Mundhygiene weisen eine gleiche positive Blutkultur vor und nach einer Extraktion auf. Auch berichten Roberts und Hockett, dass eine gute Mundhygiene die Frequenz einer Bakteriämie durch tägliche Aktivitäten stark herabsetzt. (31,32)

Das eigentliche Ziel, und die Aufgabe von AB, Bakteriämien zu vermeiden wird kontroversiell betrachtet. (12)

Amoxicillin kann die Häufigkeiten und Dauer von Bakteriämien reduzieren, allerdings eine Bakteriämie nicht verhindert werden. (91,92) Hall und Kollegen berichten, dass weder Penicillin V, noch Amoxicillin eine Bakteriämie verhindern kann. (113)

Zusätzlich muss man noch bedenken, dass das Risiko nach einem zahnärztlichen Eingriff eine IE zu bekommen, zwischen 1:14.000.000 und 1:95.000 bei Patienten mit vorhergehender IE (gehören zu der Gruppe mit besonders hohem Risiko) liegt. (9,35,36)

Antibiotikatherapie sollte im Falle einer Bakteriämie direkt gegen Streptokokken der Viridansgruppe gerichtet sein. In den letzten 20 Jahren wurde ein deutlicher Anstieg an Resistenzen dieser Bakteriengruppe auf AB beobachtet. Prabhu und Kollegen verglichen Resistenzdaten von 1971-1986 mit Daten von 1994 und 2002. In dieser Studie konnten sie zeigen, dass es keine Resistenzen in der ersten Periode gab, allerdings eine deutliche Zunahme der Penicillin-Resistenzen (13%) in der zweiten Periode der Aufzeichnungen ersichtlich waren. Makrolidresistenzen stiegen von 11% auf 26% und Clindamycin-Resistenzen von 0 auf 4 Prozent. (17)

In den NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) Richtlinien wird betont, dass eine Einmalgabe von AB nicht relevant zu Resistenzen führe. (16) Wilson und Kollegen sagen, dass nur eine ausgedehnte AB-Gabe zu Resistenzen führen kann. (18)

Nebenwirkungen wie zum Beispiel Diarrhoe und Urtikaria zählen zu den häufigen Komplikationen von Antibiotika, allerdings werden auch anaphylaktische Reaktionen, nach Penicillineinnahme, beschrieben.

Die AHA (American Heart Association) berichtet keine tödlich verlaufenden anaphylaktischen Reaktionen in den letzten 50 Jahren, bezogen auf Penicillin. (18) Allerdings darf man das Risiko einer möglichen tödlich verlaufenden anaphylaktischen Reaktion (15-20:1.000.000) nicht außer Acht lassen. (16) Das Komitee der AHA behauptet, dass die Einmalgabe von Amoxicillin und Ampizillin, welche bei der Endokarditisprophylaxe die erste Wahl ist, in Bezug auf Nebenwirkungen sehr sicher sei. (18) In den NICE Richtlinien wird darauf hingewiesen, dass das Risiko eines anaphylaktischen Schocks durch AB hervorgerufen größer ist, als das Nutzen von AB, eine IE zu vermeiden. (16)

Empfehlungen der BSAC-, NICE-, ESC- und AHA- Fachgesellschaften (16,18,73,74) zur Endokarditisprophylaxe werden aufgerollt und diskutiert.

Seit 1955 wird eine Antibiotika-Prophylaxe in der Medizin mit dem Ziel, eine IE zu verhindern, eingesetzt. In den letzten 50 Jahren basierte die Antibiotikatherapie zur Vermeidung von IE, rein auf empirischen Daten. Es gibt bis heute keine Studie welche beweist, dass das Ziel, eine Endokarditis nach einem zahnmedizinischen Eingriff,

verursacht über eine Bakteriämie, mit der Gabe einer prophylaktischen AB-Gabe vermieden werden kann. Die Arbeitsgruppe der NICE betont in deren Leitlinien: *”The efficacy of this regimen in humans has never been properly investigated and clinical practice has been dictated by clinical guidelines based on expert opinion”*. (16)

In den letzten 50 Jahren galt die Empfehlung eine Vielzahl von Endokarditis gefährdeten Patienten im Zuge einer großen Bandbreite zahnärztlicher Eingriffe antibiotisch zu behandeln. Aktuelle Richtlinien beschränken sich heute rein auf die Antibiotikaphylaxe von Hochrisikopatienten bei klar definierten zahnärztlichen Eingriffen. In aktuellen Richtlinien werden, die *Hochrisikopatienten* sowie *Eingriffe, welche zu einer Bakteriämie-induzierten Endokarditis* führen können, klar definiert

In der Medizin ist bekannt, dass gewisse kardiale Erkrankungen ein Risiko für die Entstehung einer infektiösen Endokarditis, haben.

Eine klare Risikostratifizierung von Patienten ist schwer zu definieren. Jedoch für eine evidente Antibiotikaphylaxe ist es notwendig Risikogruppen zu identifizieren.

Aufgrund der Schwierigkeit einer klaren Einteilung, gibt es auch unterschiedliche Lösungen der verschiedenen Gesellschaften. Allerdings versuchen alle Gesellschaften, sich auf die Patienten mit der höchsten Wahrscheinlichkeit eines schweren oder tödlichen Verlaufs an einer infektiösen Endokarditis zu erkranken, zu beziehen.

Die AHA-, BSCA- und ESC-Richtlinien empfehlen eine perioperative Antibiotikaphylaxe für die definierten Hochrisikopatienten.

In den NICE-Richtlinien wird keine Antibiotikaphylaxe empfohlen. Definierte Risikopatienten werden nur als solche betrachtet. Im Vordergrund stehen die genaue Aufklärung aller Risikopatienten und die klare Information zur Prävention von Endokarditis. Risiken und Nutzen der Antibiotikaphylaxe, Aufzeigen der fehlenden wissenschaftlichen Nachweise der Effektivität einer Antibiotikaphylaxe, Eindringliche Aufklärung über die notwendige Aufrechterhaltung der Mundgesundheit, Sensibilisierung auf mögliche Symptome einer IE und die Erläuterung der Inzidenz von Bakteriämien bei Alltagstätigkeiten und Eingriffe wie zum Beispiel Piercing und Tätowieren stehen im Vordergrund.

Diese Gesellschaft empfiehlt für keinen zahnärztlichen Eingriff eine Antibiotikaphylaxe. Allerdings hebt sie die Notwendigkeit der therapeutischen Antibiotikatherapie bei Risikopatienten speziell hervor.

Die Arbeitsgruppe der NICE-Gesellschaft betont: *”Infective endocarditis (IE) is a rare condition and as such it is difficult to determine which interventional procedures (dental and other) are associated with an increased incidence of IE in those with defined preexisting cardiac conditions”*. (16)

In den AHA-Richtlinien werden Fallbeispiele von Endokarditisfällen (3-6 Monate) nach einer Zahnbehandlung vorgestellt. Auch beziehen sie sich auf die Aussage, dass auch kleine Eingriffe eine Bakteriämie auslösen.

Viele Gesellschaften diskutieren die Notwendigkeit einer guten Mundhygiene zur Reduktion einer Bakteriämie. (AHA, NICE, ESC, BSCA) In den ESC-Richtlinien wird veröffentlicht, dass zahnärztliche Eingriffe das Risiko einer IE erhöhen könnten.

AHA-, BSCA-, ESC- und die NICE Richtlinien veröffentlichen, dass Alltagstätigkeiten wie Essen, Zähneputzen, etc. zu Bakteriämien führen. Allerdings können Ausmaß und Dauer nicht bestimmt werden.

*Bacteraemia occurs spontaneously and is also caused by toothbrushing.* (16)

Es gibt keine spezifischen Leitlinien zur Behandlung von abwehrgeschwächten Patienten, allerdings nach Umfragen gilt die AB-Prophylaxe bei dieser Patientengruppe als gängige Therapie. (94,116,117)

Williford und Kollegen berichten, dass eine Leukozytenzahl  $<3.500/\text{mm}^3$  bzw. einer Granulozytenzahl  $<1.000/\text{mm}^3$  besondere Vorsicht verlange. (108)

Beispielsweise erhöht sich für HIV/AIDS Patienten das Risiko eine Infektion nach oralchirurgischen Eingriffen zu bekommen um das 10-fache.(83). Genauso haben immunsupprimierte Patienten nach Organtransplantationen oder malignen Geschehen erhöhte Risiken für Infektionen. (115)

Eingriffe bei abwehrgeschwächten Patienten (Immunsuppression, onkologische Chemotherapie, Leukämie, etc.) dürfen prinzipiell ohne die Kenntnis über die aktuelle Immunlage und eine Stellungnahme des behandelnden Facharztes nicht durchgeführt werden, dies publiziert Lambrecht, J.T. 2004. (2)

Waltimo, T und Kollegen behaupten, dass eine Sepsis bei Leukämiepatienten, entstanden durch eine orale Infektion, durch Gabe von AB vermieden werden kann. Ein wichtiger Bestandteil der prä-und postoperativen Behandlung ist die Elimination bakterieller Entzündungen. (107)

Diabetes Mellitus führt aufgrund diabetischer Mikro-und Makroangiopathien häufig zu einer erhöhten Infektanfälligkeit und Wundheilungsstörungen. Studien ergaben, dass eine perioperative Hyperglykämie das Risiko für postoperative infektiöse Komplikationen erhöht. Im Gegensatz dazu gibt es allerdings keine Angaben welche belegen, dass ein erhöhter HbA1c Wert (glykämischer Langzeit-Parameter, gibt Auskunft über die letzten 3 Monate) mit einer erhöhten Infektanfälligkeit korreliert. Auch wenn es keine eindeutigen Studien und Beweise gibt, welche die effektive Wirksamkeit einer prophylaktischen AB-Gabe belegen, besteht die Empfehlung, insulinpflichtige Diabetiker mit einer unstablen

Stoffwechsellage prophylaktisch und bei auftretenden Komplikationen therapeutisch antibiotisch zu behandeln. Wichtig ist immer Absprache mit dem behandelten Hausarzt zu halten. (2,123)

Waltimo, T und Kollegen betonen in ihrer Publikation 2005, dass Antibiotika das mikrobiologische Gleichgewicht der Mundhöhle verschieben können, und sie begünstigen bei vielen immunschwachen Patienten eine Candidainfektion. Prophylaktisch sollte zusätzlich ein Antimykotikum verabreicht werden. (107)

Auf der Internetseite der Lupus Foundation of America wird beschrieben, dass Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel mit SLE, welche einer immunsupprimierten Therapie unterzogen sind, eine Dosis >20mg Prednisolon (Steroide) pro Tag einnehmen, ein signifikant erhöhtes Risiko für Infektionen haben. Cortison beeinträchtigt die angeborene und auch die erworbene Immunabwehr. Die „Lupus Foundation of America“ empfiehlt eine PAP bei zahnärztlich, chirurgischen Eingriffen. (71)

Deacon, J.M. veröffentlicht 1996: in den USA werden pro Jahr im Durchschnitt 600,000 Gelenksprothesen gesetzt; davon sollen sich rund 12,000 infektiös entzünden, dies ergibt eine Infektionsrate von 2%. (81) Auch gibt Lentino, J.R. eine ähnliche Gesamtinzidenz von 2,5% an. (46)

Wahl, M.J. schreibt in seinem Artikel 1995, Streptokokken der viridans Gruppe sind die vorwiegenden Bakterien der physiologischen Mundflora, und ebenso zählen sie zu den häufigsten im Blut nachweisbaren Bakterien nach einem oralchirurgischen Eingriff. (106) Nichts desto trotz wurden sie nur in 4 von 198 postinfektiösen Gelenksendoprothesen identifiziert, sprich in 2% der Fälle. Staphylokokkus aureus zählt zu den wichtigsten Keimen welche zu Infektionen von Gelenksendoprothesen führen können, allerdings auch dieser wurde in nur 38% nachgewiesen. (105) Anzuführen ist, dass dieser Keim nur zu 0,05% die physiologische Mundflora besiedelt. (79)

Keine Studien belegen, dass Infektionen von Gelenksendoprothesen, über einen oralchirurgischen Eingriff ausgelöst werden können, allerdings definierten 1997 die ADA (American Dental Association) und die AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) Risikopatienten, welche eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine postchirurgische Infektion haben. Dazu gehören Patienten welche innerhalb von 2 Jahren nach einer Gelenksendoprothesensetzung zusätzlich unter Mangelernährung, Diabetes Mellitus, Hämophilie, rheumatische Arthritis, SLE, vorangegangene Gelenkentzündung oder Immunsuppression erkrankt sind. (75)

Rossi, M. und Kollegen empfehlen im Gegensatz zur ADA auch bei gefährdeten Patienten und Eingriffen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Bakteriämie keine Antibiotikaprophylaxe. Generell raten sie von einer routinemäßigen AB-Prophylaxe, mehr als ein Jahr nach Gelenksprothesenoperationen, ab. Das Infektionsrisiko ist zu klein und es besteht auch kein günstiges Kosten-Nutzenrisiko. Sie beziehen sich grundlegend auf klare Empfehlungen, welche bereits im Kapitel Ereignisse gebracht wurden. (120)

Lockhart, P.B. beschreibt in seiner Publikation 2007 die geringe Wahrscheinlichkeit und das minimale Risiko einer Infektion nach dentalen Eingriffen: *“It is clear that the frequent occurrence of bacteremia arising from common daily activities (such as toothbrushing) far exceeds that of dental procedures, and this strongly suggests that even if the mouth does serve as a rare source of the bacteria infecting a joint, the likelihood of its arising during a dental procedure is remote.”* (117)

In der Erstellung der Empfehlungen zur AB-Prophylaxe in der Zahnmedizin wurden folgende Fragestellungen berücksichtigt und diskutiert:

**Wann ist der Einsatz von Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis/Oralchirurgie indiziert? Und welche Risikofaktoren liegen vor?**

Nkenke, E. vertritt die Meinung, dass die perioperative, prophylaktische Gabe nur verabreicht werden darf, wenn man eine klare Reduktion von postoperativen Infektionen erzielen könne. Ziel ist, das Entstehen von Infektionen und Krankheiten zu vermindern. (3) Für die PAP gibt es keine klaren, aussagekräftigen Studien welche zu einheitlichen Richtlinien führen. Gesellschaften beziehen sich auf Hochrisikogruppen und Eingriffe mit der größten Gefahr eine Bakteriämie zu erzeugen. Die AHA (18), BSCA (73) und ESC (74) empfehlen eine Endokarditisprophylaxe bei definierten Hochrisikopatienten und Manipulationen an Gingiva und Parodont.

Diesen Empfehlungen stehen die Leitlinien der NICE (16), welche komplett von einer Antibiotikaprophylaxe bei Hochrisikopatienten absehen, entgegen.

Die Leitlinien dieser Arbeit beschränken sich (angelehnt an die AHA (18) -Richtlinien) auf diejenigen Hochrisikopatienten, welche ein besonders hohes Risiko für das Entstehen einer IE und/oder ein besonders hohes Risiko für einen ungünstigen Verlauf im Fall des Auftretens einer IE, haben. Eingriffe werden auf Hochrisikoprozeduren beschränkt, welche jegliche Manipulation an Gingiva und Parodontium beinhalten und eine Bakteriämie zur Folge haben. In den erstellten Empfehlungen werden Patienten st.p. IE; Patienten mit Herzklappenersatz und anderen Herzeingriffen, wobei prothetisches Material verwendet wurde; Patienten mit künstlichen Herzklappenrekonstruktionen, Korrekturoperationen oder Katheterinterventionen ohne residuelle Defekte (in den ersten 6 Monaten bis zur

Endothelialisierung des prothetischen Materials); Patienten mit residuellen Defekten im Bereich von prothetisch eingesetztem Material; Patienten nach Herztransplantationen mit entwickelter Valvulopathie und Patienten mit angeborenen Herzfehlern (Komplexe zyanotische Herzfehler und operierte Herzfehler, mit palliativen Shunts Conduits oder anderen prothetischen Materialien) berücksichtigt.

Es besteht ein stark erhöhtes Risiko für Patienten st.p.IE an einem Rezidiv zu erkranken. Auch bestehen bei einem wiederholten Auftreten eine erhöhte Mortalität und Komplikationsrate. Dies veröffentlichen Chu, V. H 2005. und Renzulli, A. 2001 in deren Publikationen. (80,97)

Die Patientengruppe nach Herzeingriffen mit verwendetem prothetischen Material hat ein besonders hohes Risiko eine IE zu entwickeln. Im Gegensatz zu Patienten mit nativer Klappenendokarditis haben sie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und weisen erhöhte Komplikationsraten auf. (78,88)

Die Wahrscheinlichkeit für eine IE nach Herztransplantationen wird sehr gering eingestuft. Trotz allem wird ein meist tödlicher Verlauf im Fall einer sich entwickelnden IE beschrieben. (122)

Nach der Einführung der NICE-Richtlinien 2008 (16) kam es zu einer 78,6%igen Reduktion der Verschreibung der Antibiotika-Prophylaxe. Trotz dieser drastischen Reduktion schließt die Studie von Martin, H. Thornhill (2011) einen Anstieg an Todesfällen, bezogen auf 2 Jahre nach Einführung der Leitlinien, aufgrund einer IE aus. (104)

Trotz dieser Studie, sowie guter Argumentationen gegen eine antibiotische Prophylaxe, fehlen die wissenschaftlich untermauerten Beweise, Studien welche zeigen, dass man eindeutig von einer Antibiotikaprophylaxe absehen kann. Somit wird in diesen Leitlinien nicht vollständig auf eine präoperative Antibiotikagabe verzichtet.

Zu betonen ist, dass anhand der NICE-Leitlinien aufgezeigt werden kann, dass es keine Studien gibt, welche belegen, dass eine PAP eine IE Endokarditis vermeiden kann. Alle Ergebnisse vorhandener Studien und die Annahmen zur Effektivität der Prophylaxe mit Antibiotika beziehen sich auf kontroverielle Expertenmeinungen, tierexperimentellen Studien, entgegengesetzten Beobachtungsstudien und Fallberichten. Es liegen keine übereinstimmenden Studien vor. (16)

Die NICE Fachgesellschaft hebt die Notwendigkeit für weitere Studien, für das Lösen der offenen Fragen hervor (16):

- Welches Risiko besteht für Patienten mit angeborenen und erworbenen Herzfehlern eine IE zu entwickeln?

- Wie hoch ist die tatsächliche Frequenz und das Ausmaß einer Bakteriämie, ausgelöst durch gewöhnliche Alltagstätigkeiten.

Weitere Risikopatienten werden in diesen Empfehlungen mit einbezogen. Im Einzelnen wurden sie bereits genauer diskutiert.

Patienten st.p. Strahlentherapie, Patienten nach oder während einer Bisphosphonattherapie und immunsupprimierte Patienten haben ein signifikant höheres Risiko für postoperative Infektionen. Literaturangaben empfehlen eine perioperative Antibiotikaphylaxe. (2,4,107,115)

Lambrech, J.T. schreibt 2004, dass an oberster Stelle das Verhindern von lokalen und systemischen Infektionen steht. Neben einer perioperativen antibiotischen Prophylaxe, ist die enge Zusammenarbeit und Rücksprache mit dem behandelnden Hausarzt und Internisten als verpflichtend zu betrachten. Im Zweifelsfall müssen diese Patienten an eine Klinik überwiesen werden. (2)

Nach Waltimo, T. soll die Mundgesundheit einen großen Stellenwert bei diesen Risikopatienten einnehmen. Ziel sollte es sein alle Risikofaktoren vor einer spezifischen Therapie (Strahlentherapie, Immunsuppression, Steroideinnahme, Bisphosphonattherapie) zu beseitigen und danach ist eine strikte Mundhygiene ein zu halten. (107)

Auch chirurgische Risikofaktoren wie eine verlängerte Operationsdauer > 3 Stunden, eine ausgedehnte Blutung, Knochen- und Hartgewebsaugmentationen, Komplexe Implantationen und Kieferhöhlenrevisionen, müssen antibiotisch, zur Vermeidung von Infektionen, abgedeckt werden. Genauer wurde darauf bereits eingegangen.

### **Welche Antibiotika kommen in Frage?**

Optimale Anforderungen sind eine bakterizide Wirksamkeit, geringe oder keine Nebenwirkungen, und es sollte kostengünstig sein. Grundsätzlich sollte es nur das dem Operationsfeld zugeschriebene Erregerspektrum erreichen. Bei vorangegangener AB-Therapie muss mit Resistenzen zu rechnen sein. (7,72,77)

Neben pharmakologischen und mikrobiologischen Faktoren spielt bei der Auswahl des Antibiotikums auch der individuelle Zustand des Patienten eine wichtige Rolle. (21)

Lambrech, J.T hebt hervor, dass eine Anamnese und wenn nötig eine Rücksprache mit dem behandelnden Hausarzt zu halten ist. (2)

In der Literatur wird auch die Wirksamkeit von Chlorhexidin diskutiert.

Chlorhexidin-Digluconat (CHX) wird in der Zahnmedizin in einer Konzentration von 0,12% verwendet. Die Lyse von Bakterien wird erzielt. Damit startet man den Versuch die Bakterienzahl in der Mundhöhle zu reduzieren. (98) Allerdings berichten Literaturangaben: *„There were no studies identified in the searches that considered the impact of oral*

*chlorhexidine in those at risk of developing IE when used before a defined interventional (dental) procedure.“ (16)*

Ein Problem welches die Anwendung dieses Produktes mit sich bringt erläutern Walter W. und Kollegen. Durch eine örtliche Anwendung (Spülen mit der Lösung), kann die Bakterienanzahl in Taschen >3mm nicht reduziert werden. Somit können entzündliche Gebiete, welche Ausgangspunkte für eine bakterielle Aussaat darstellen, durch alleiniges Spülen, nicht erreicht werden. Diese Tatsache stellt die Effektivität von Chlorhexidin in Frage. (18)

*“Oral chlorhexidin used as an oral rinse does not significantly reduce the level of bacteraemia following dental procedures”. (16)*

Aus diesem Grund wird in den erstellten Richtlinien das präoperative Spülen mit Chlorhexidin nicht empfohlen.

### **Welcher Zeitraum für Prophylaxe und Therapie muss berücksichtigt werden?**

Für die perioperative, prophylaktische Antibiotikagabe gibt es klare Richtlinien. (7,72,77)  
Der Zeitpunkt der Applikation muss mit dem Zeitpunkt der Operation abgestimmt sein, und richtet sich nach den Eigenschaften des Antibiotikums. Um postoperative Wundinfektionen zu vermeiden muss im Moment der intraoperativen bakteriellen Kontamination ein suffizienter Wirkspiegel des Präparates im Operationsgebiet vorliegen (MHK90). Der späteste Zeitpunkt ist intraoperativ bei Auftreten von Schwierigkeiten. Die antibiotische Abdeckung sollte vom Beginn bis zum Ende der Operation gegeben sein

## 6 Konklusion

Aufgrund des Fehlens von ausreichend kontrollierten Studien geringer Beweis- und Aussagekraft, vor allem für spezielle Risikopatienten (Endokarditisprophylaxe, Immunsupprimierte Patienten, Bisphosphonattherapie, etc.), konnten für die *perioperative Antibiotikaprophylaxe* nur Empfehlungen, keine offiziellen Leitlinien, erstellt werden. Es wurde eine systematische Übersichtsarbeit mit einer Zusammenfassung der vorhandenen Literatur erarbeitet.

Aufgrund von Expertenmeinungen und der aktuellen Studienlage soll die Gabe von Antibiotika im zahnmedizinischen Bereich restriktiver erfolgen. Auch muss deren Nutzen und Risikofaktor, sowie die Gefahr von Nebenwirkung und Resistenzbildung berücksichtigt werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- (1) Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 5.th ed. Berlin: Springer; 2004.
- (2) Lambrecht JT. Antibiotic prophylaxis and therapy in dental surgery. Schweiz Monatsschr Zahnmed 2004;114(6):601-613.
- (3) Nkenke E. Systemische Antibiotikaprophylaxe bei Patienten ohne Systemerkrankungen zur Vermeidung postoperativer Wundinfektionen. Dtsch Zahnärztl Z 2008 Februar(63):102-109.
- (4) Grötz KA, Kreusch T. Zahnärztliche Betreuung von Patienten unter/nach Bisphosphonat-Medikation: wissenschaftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn- Mund- und kieferheilkunde (DGZMK). 2006; Available at: [www.dgzmk.de/uploads/tx\\_szdgzmkdocuments/Zahnaerztliche\\_Betreuung\\_von\\_Patienten\\_unternach\\_Bisphosphonat-Medikation.pdf](http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Zahnaerztliche_Betreuung_von_Patienten_unternach_Bisphosphonat-Medikation.pdf). Accessed Juni/12, 2012.
- (5) Lindeboom JA, van den Akker HP. A prospective placebo-controlled double-blind trial of antibiotic prophylaxis in intraoral bone grafting procedures: a pilot study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003 Dec;96(6):669-672.
- (6) Schmidmaier G, Lucke M, Wildemann B, Haas NP, Raschke M. Prophylaxis and treatment of implant-related infections by antibiotic-coated implants: a review. Injury 2006 May;37 Suppl 2:S105-12.
- (7) Wacha H, Hoyme U, Isenmann R, Kujath P, Lebert C, Naber K, et al. Perioperative antibiotikaprophylaxe: Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für chemptherapie e.V. Chemother J 2010;19(3):70-84.
- (8) Poveda-Roda R, Jimenez Y, Carbonell E, Gavalda C, Margaix-Munoz MM, Sarrion-Perez G. Bacteremia originating in the oral cavity. A review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2008 Jun 1;13(6):E355-62.
- (9) Pallasch TJ, Slots J. Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patient. Periodontol 2000 1996 Feb;10:107-138.

- (10) Sconyers JR, Crawford JJ, Moriarty JD. Relationship of bacteremia to toothbrushing in patients with periodontitis. *J Am Dent Assoc* 1973 Sep;87(3):616-622.
- (11) Lockhart PB. The risk for endocarditis in dental practice. *Periodontol* 2000 Jun;23:127-135.
- (12) Lockhart PB, Durack DT. Oral microflora as a cause of endocarditis and other distant site infections. *Infect Dis Clin North Am* 1999 Dec;13(4):833-50, vi.
- (13) Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006 Jun;33(6):401-407.
- (14) Schlein RA, Kudlick EM, Reindorf CA, Gregory J, Royal GC. Toothbrushing and transient bacteremia in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1991 May;99(5):466-472.
- (15) Rise E, Smith JF, Bell J. Reduction of bacteremia after oral manipulations. *Arch Otolaryngol* 1969 Aug;90(2):198-201.
- (16) Center for Clinical Practice at NICE. Prophylaxis against infective endocarditis: Antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. 2011; Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG64/Guidance/pdf/English>. Accessed 6/2012, 2012.
- (17) Prabhu RM, Piper KE, Baddour LM, Steckelberg JM, Wilson WR, Patel R. Antimicrobial susceptibility patterns among viridans group streptococcal isolates from infective endocarditis patients from 1971 to 1986 and 1994 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 Nov;48(11):4463-4465.
- (18) Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc* 2008 Jan;139 Suppl:3S-24S.

- (19) Acham S, Jakse N. Perioperative Medikation bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. *Quintessenz* 2012;63(7):917-929.
- (20) Wolf EH, Rateitschak EM, Rateitschak KH. Parodontologie, Farbatlanten der Zahnmedizin. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2004.
- (21) Miksits K, Hahn H. Basiswissen Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 3rd ed. Berlin: Springer; 2003.
- (22) Reinthaler FF, Feierl G. Hygiene, Mikrobiologie und Risikomanagement in der Zahnarztpraxis. Graz: Verlag Classic; 2004.
- (23) Herzog M, Horch H-H. Allgemeine Infektionslehre. In: Horch H-H, editor. *Praxis der Zahnheilkunde*. 3rd ed. München: Urban & Schwarzenberg; 1995. p. 75-113.
- (24) Bock EH, Kaufmann W, Löhr G-. Pathophysiologie. 3rd ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1985.
- (25) Haussler B, Gothe H, Gol D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study. *Osteoporos Int* 2007 Jan;18(1):77-84.
- (26) Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J* 2009 Dec;35(3):119-130.
- (27) Santini D, Caraglia M, Vincenzi B, Holen I, Scarpa S, Budillon A, et al. Mechanisms of disease: Preclinical reports of antineoplastic synergistic action of bisphosphonates. *Nat Clin Pract Oncol* 2006 Jun;3(6):325-338.
- (28) Vudiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN. Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws. *Aust Dent J* 1999 Dec;44(4):243-247.
- (29) Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011 Mar;40(3):229-243.

- (30) Sulaiman F, Huryn JM, Zlotolow IM. Dental extractions in the irradiated head and neck patient: a retrospective analysis of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center protocols, criteria, and end results. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 Oct;61(10):1123-1131.
- (31) Hockett RN, Loesche WJ, Sodeman TM. Bacteraemia in asymptomatic human subjects. *Arch Oral Biol* 1977;22(2):91-98.
- (32) Roberts GJ. Dentists are innocent! "Everyday" bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999 Sep-Oct;20(5):317-325.
- (33) Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. *Pathologie*. 4th ed. München, Jena: Urban & Fischer; 1996.
- (34) Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *Clin Infect Dis* 1997 Dec;25(6):1448-1458.
- (35) Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. *Dent Clin North Am* 2003 Oct;47(4):665-679.
- (36) Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993 Mar;7(1):9-19.
- (37) Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, Ecochard R, Selton-Suty C, Hoen B, et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. *Eur Heart J* 1995 Mar;16(3):394-401.
- (38) Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002 Jan 14;162(1):90-94.
- (39) Aksoy O, Meyer LT, Cabell CH, Kourany WM, Pappas PA, Sexton DJ. Gender differences in infective endocarditis: pre- and co-morbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis* 2007;39(2):101-107.
- (40) Beynon RP, Bahl VK, Prendergast BD. Infective endocarditis. *BMJ* 2006 Aug 12;333(7563):334-339.

- (41) Letaief A, Boughzala E, Kaabia N, Ernez S, Abid F, Chaabane TB, et al. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10-year multicenter retrospective study. *Int Infect Dis* 2007 September;11(5):430-433.
- (42) Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004 Oct 14;351(16):1645-1654.
- (43) Blomgren G, Lindgren U. The susceptibility of total joint replacement to hematogenous infection in the early postoperative period: an experimental study in the rabbit. *Clin Orthop Relat Res* 1980 Sep;(151)(151):308-312.
- (44) Del Pozo JL, Patel R. Clinical practice. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med* 2009 Aug 20;361(8):787-794.
- (45) Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res* 2008 Jul;466(7):1710-1715.
- (46) Lentino JR. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis* 2003 May 1;36(9):1157-1161.
- (47) Brause BD. Prosthetic joint infections. *Curr Opin Rheumatol* 1989 Aug;1(2):194-198.
- (48) Pandey R, Berendt AR, Athanasou NA. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000;120(10):570-574.
- (49) Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker DA, Gustilo RB. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg Am* 1999 Oct;81(10):1434-1445.
- (50) Akiyama H, Hamada T, Huh WK, Yamasaki O, Oono T, Fujimoto W, et al. Confocal laser scanning microscopic observation of glycocalyx production by *Staphylococcus aureus* in skin lesions of bullous impetigo, atopic dermatitis and pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol* 2003 Mar;148(3):526-532.

- (51) Akiyama H, Morizane S, Yamasaki O, Oono T, Iwatsuki K. Assessment of *Streptococcus pyogenes* microcolony formation in infected skin by confocal laser scanning microscopy. *J Dermatol Sci* 2003 Sep;32(3):193-199.
- (52) Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10th ed. München: Urban & Fischer; 2009.
- (53) Dangalis I. Der Klügere behandelt nicht gleich mit Antibiotika. Norderstedt: Books on Demand GmbH; 2011.
- (54) Gatermann S. Vorlesung Medizinische Mikrobiologie: Antibiotika. 2011; Available at: [www.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/Vorlesung/Antibiotika/AbAllg.htm](http://www.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/Vorlesung/Antibiotika/AbAllg.htm). Accessed 6/11, 2012.
- (55) wikipedia. Angriffspunkte der Antibiotika bei Bakterien. 2012; Available at: [www.de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Angriffe\\_Antibiotika.png&filetimestamp=20100221222512](http://www.de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Angriffe_Antibiotika.png&filetimestamp=20100221222512). Accessed 6/11, 2012.
- (56) Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Pharmakologie und Toxikologie. 17th ed. Stuttgart: Thieme; 2010.
- (57) Mims C, Dockrell HM, Goering RV, Roitt I, Wakelin D, Zuckerman M. Medizinische Mikrobiologie Infektiologie mit Virologie und Immunologie. 2nd ed. München: Urban & Fischer; 2004.
- (58) Österreichische Gesellschaft für Antimikrobielle Chemotherapie. Antibiotika. 2012; Available at: [www.infektionsnetz.at](http://www.infektionsnetz.at). Accessed Juni/2012, 2012.
- (59) Al-Nawas B. Einsatz von Antibiotika in der Zahnärztlichen Praxis: stellungnahme der deutschen Gesellschaft für Zahn-, mund-, und kieferheilkunde (DGZMK). *Dtsch Zahnärztl Z* 2002;57:451-454.
- (60) Vogel F, Scholz H, al-Nawas B, Elies W, Kresken M, Lode H, et al. Rational use of oral antibiotics. Findings of an expert commission of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Med Monatsschr Pharm* 2002 Jun;25(6):193-204.
- (61) Schaumann R, Ackermann G, Pless B, Claros MC, Goldstein EJ, Rodloff AC. In vitro activities of fourteen antimicrobial agents against obligately anaerobic bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2000 Nov;16(3):225-232.

- (62) Sobottka I, Cachovan G, Sturenburg E, Ahlers MO, Laufs R, Platzer U, et al. In vitro activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 Dec;46(12):4019-4021.
- (63) Beubler E. *Kompendium der Pharmakologie, gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis*. Wien, New York: Springer; 2005.
- (64) wikipedia. Azithromycin. 2012; Available at: [www.de.wikipedia.org/wiki/Azithromycin](http://www.de.wikipedia.org/wiki/Azithromycin). Accessed Juni/11, 2012.
- (65) wikipedia. Clarithromycin. 2012; Available at: [www.de.wikipedia.org/wiki/Clarithromycin](http://www.de.wikipedia.org/wiki/Clarithromycin). Accessed Juni/11, 2012.
- (66) Böttger EC. *Medizinische Mikrobiologie*. 2011; Available at: [www.imm.uzh.ch/teaching/Hauptvorlesung11.pdf](http://www.imm.uzh.ch/teaching/Hauptvorlesung11.pdf). Accessed 16:14,6/2012, 2012.
- (67) Büttner R, Thomas C. *Allgemeine Pathologie*. 3rd ed. Stuttgart: Schattauer; 2002.
- (68) Kayser FH, Böttger EC, Zinkernagel RM, Haller O, Eckert J, Deplazes P. *Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie*. 12th ed. Zürich: Thieme; 2010.
- (69) Pschyrembel W. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 256th ed. Berlin: de Gruyter; 1990.
- (70) Siegenthaler W. *Klinische Pathophysiologie*. 8th ed. Zürich: Thieme; 2000.
- (71) Lupus Foundation of America, Inc. *Infections and Immunizations*. 2012; Available at: [www.lupus.org/webmodules/webarticlesnet/templates/new\\_aboutliving.aspx?articleid=93&zoned=16](http://www.lupus.org/webmodules/webarticlesnet/templates/new_aboutliving.aspx?articleid=93&zoned=16). Accessed Juni/11, 2012.
- (72) Arbeitskreis "Krankenhaus-& Praxishygiene" der AWMF. *Perioperative Antibiotikaphylaxe*. 2012; Available at: [www.hygiene-klinik-praxis.de](http://www.hygiene-klinik-praxis.de). Accessed Juni/11, 2012.
- (73) Gould FK, Elliott TS, Foweraker J, Fulford M, Perry JD, Roberts GJ, et al. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006 Jun;57(6):1035-1042.
- (74) Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the

Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009 Oct;30(19):2369-2413.

(75) American Dental Association, American Academy of Orthopedic Surgeons. Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. *J Am Dent Assoc* 2003 Jul;134(7):895-899.

(76) Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association?: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2012 Apr 18.

(77) Nkenke E. Systemische Antibiotikaprophylaxe bei Patienten ohne Systemerkrankungen zur Vermeidung postoperativer Wundinfektionen: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-,Mund-und Kieferheilkunde (DGZMK). *Dtsch Zahnärztl Z* 2008;63:140-142.

(78) Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, Miro JM, Hoen B, Selton-Suty C, et al. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005 Oct;24(10):665-670.

(79) Burnett GW. The microbiology of dental infections. *Dent Clin North Am* 1970 Oct;14(4):681-695.

(80) Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis* 2005 Aug 1;41(3):406-409.

(81) Deacon JM, Pagliaro AJ, Zelicof SB, Horowitz HW. Prophylactic use of antibiotics for procedures after total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1996 Nov;78(11):1755-1770.

(82) Dent CD, Olson JW, Farish SE, Bellome J, Casino AJ, Morris HF, et al. The influence of preoperative antibiotics on success of endosseous implants up to and including stage II surgery: a study of 2,641 implants. *J Oral Maxillofac Surg* 1997 Dec;55(12 Suppl 5):19-24.

- (83) Dodson TB, Perrott DH, Gongloff RK, Kaban LB. Human immunodeficiency virus serostatus and the risk of postextraction complications. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994 Apr;23(2):100-103.
- (84) Garibaldi RA, Cushing D, Lerer T. Risk factors for postoperative infection. *Am J Med* 1991 Sep 16;91(3B):158S-163S.
- (85) Gynther GW, Kondell PA, Moberg LE, Heimdahl A. Dental implant installation without antibiotic prophylaxis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998 May;85(5):509-511.
- (86) Happonen RP, Backstrom AC, Ylipaavalniemi P. Prophylactic use of phenoxymethylpenicillin and tinidazole in mandibular third molar surgery, a comparative placebo controlled clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1990 Feb;28(1):12-15.
- (87) Kujath P, Bouchard R, Scheele J, Esnaashari H. Current perioperative antibiotic prophylaxis. *Chirurg* 2006 Jun;77(6):490, 492-8.
- (88) Lalani T, Kanafani ZA, Chu VH, Moore L, Corey GR, Pappas P, et al. Prosthetic valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: findings from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006 Jun;25(6):365-368.
- (89) Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. 1998 *Eur Heart J*;19:166-173.
- (90) Lindeboom JA, Frenken JW, Valkenburg P, van den Akker HP. The role of preoperative prophylactic antibiotic administration in periapical endodontic surgery: a randomized, prospective double-blind placebo-controlled study. *Int Endod J* 2005 Dec;38(12):877-881.
- (91) Lockhart PB. An analysis of bacteremias during dental extractions. A double-blind, placebo-controlled study of chlorhexidine. *Arch Intern Med* 1996 Mar 11;156(5):513-520.
- (92) Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, Norton HJ, Weinrib DA. Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures. *Circulation* 2004 Jun 15;109(23):2878-2884.

- (93) Martin MV, Longman LP, Hill JB, Hardy P. Acute dentoalveolar infections: an investigation of the duration of antibiotic therapy. *Br Dent J* 1997 Aug 23;183(4):135-137.
- (94) Palmer NA, Pealing R, Ireland RS, Martin MV. A study of therapeutic antibiotic prescribing in National Health Service general dental practice in England. *Br Dent J* 2000 May 27;188(10):554-558.
- (95) Peterson LJ. Antibiotic prophylaxis against wound infections in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1990 Jun;48(6):617-620.
- (96) Poeschl PW, Eckel D, Poeschl E. Postoperative prophylactic antibiotic treatment in third molar surgery--a necessity? *J Oral Maxillofac Surg* 2004 Jan;62(1):3-8; discussion 9.
- (97) Renzulli A, Carozza A, Romano G, De Feo M, Della Corte A, Gregorio R, et al. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. [arenzul@tin.it](mailto:arenzul@tin.it). *Ann Thorac Surg* 2001 Jul;72(1):39-43.
- (98) Resnik RR, Misch C. Prophylactic antibiotic regimens in oral implantology: rationale and protocol. *Implant Dent* 2008 Jun;17(2):142-150.
- (99) Roberts GJ, Holzel HS, Sury MR, Simmons NA, Gardner P, Longhurst P. Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol* 1997 Jan-Feb;18(1):24-27.
- (100) Sekhar CH, Narayanan V, Baig MF. Role of antimicrobials in third molar surgery: prospective, double blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001 Apr;39(2):134-137.
- (101) Starkebaum M, Durack D, Beeson P. The "incubation period" of subacute bacterial endocarditis. *Yale J Biol Med* 1977 Jan-Feb;50(1):49-58.
- (102) Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998 Nov 15;129(10):761-769.
- (103) Takeda S, Nakanishi T, Nakazawa M. A 28-year trend of infective endocarditis associated with congenital heart diseases: a single institute experience. *Pediatr Int* 2005 Aug;47(4):392-396.

- (104) Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, Corey GR, Chu VH, Couper DJ, et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ* 2011 May 3;342:d2392.
- (105) Thyne GM, Ferguson JW. Antibiotic prophylaxis during dental treatment in patients with prosthetic joints. *J Bone Joint Surg Br* 1991 Mar;73(2):191-194.
- (106) Wahl MJ. Myths of dental-induced prosthetic joint infections. *Clin Infect Dis* 1995 May;20(5):1420-1425.
- (107) Waltimo T, Christen S, Meurman JH, Filippi A. Dental care of patients with leukemia. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2005;115(4):308-315.
- (108) Williford SK, Salisbury PL, 3rd, Peacock JE, Jr, Cruz JM, Powell BL, Lyster ES, et al. The safety of dental extractions in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1989 Jun;7(6):798-802.
- (109) Kanatas AN, Rogers SN, Martin MV. A survey of antibiotic prescribing by maxillofacial consultants for dental extractions following radiotherapy to the oral cavity. *Br Dent J* 2002 Feb 9;192(3):157-160.
- (110) Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari NL, Wilson DF, et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Aust Dent J* 2005 Dec;50(4 Suppl 2):S4-13.
- (111) Esposito M, Worthington HV, Loli V, Coulthard P, Grusovin MG. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jul 7;(7)(7):CD004152.
- (112) Farbod F, Kanaan H, Farbod J. Infective endocarditis and antibiotic prophylaxis prior to dental/oral procedures: latest revision to the guidelines by the American Heart Association published April 2007. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009 Jun;38(6):626-631.
- (113) Hall G, Heimdahl A, Nord CE. Bacteremia after oral surgery and antibiotic prophylaxis for endocarditis. *Clin Infect Dis* 1999 Jul;29(1):1-8; quiz 9-10.
- (114) Lambrecht JT. Odontogenic diseases of the maxillary sinuses. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 1995;40:106-113.

- (115) Lawler B, Sambrook PJ, Goss AN. Antibiotic prophylaxis for dentoalveolar surgery: is it indicated? *Aust Dent J* 2005 Dec;50(4 Suppl 2):S54-9.
- (116) Lockhart PB, Brennan MT, Fox PC, Norton HJ, Jernigan DB, Strausbaugh LJ. Decision-making on the use of antimicrobial prophylaxis for dental procedures: a survey of infectious disease consultants and review. *Clin Infect Dis* 2002 Jun 15;34(12):1621-1626.
- (117) Lockhart PB, Loven B, Brennan MT, Fox PC. The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. *J Am Dent Assoc* 2007 Apr;138(4):458-74; quiz 534-5, 437.
- (118) Lockhart PB, Schmidtke MA. Antibiotic considerations in medically compromised patients. *Dent Clin North Am* 1994 Jul;38(3):381-402.
- (119) Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004 Jan 10;363(9403):139-149.
- (120) Rossi M, Zimmerli W, Furrer H, Zanetti G, Muhlemann K, Tauber MG, et al. Antibiotic prophylaxis for late blood-borne infections of joint prostheses. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2005;115(6):571-579.
- (121) Seymour RA, Whitworth JM. Antibiotic prophylaxis for endocarditis, prosthetic joints, and surgery. *Dent Clin North Am* 2002 Oct;46(4):635-651.
- (122) Sherman-Weber S, Axelrod P, Suh B, Rubin S, Beltramo D, Manacchio J, et al. Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation: 10 cases and a review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2004 Dec;6(4):165-170.
- (123) Barasch A, Safford MM, Litaker MS, Gilbert GH. Risk factors for oral postoperative infection in patients with diabetes. *Spec Care Dentist* 2008 Jul-Aug;28(4):159-166.
- (124) DePaola LG, Peterson DE, Overholser CD, Jr, Suzuki JB, Minah GE, Williams LT, et al. Dental care for patients receiving chemotherapy. *J Am Dent Assoc* 1986 Feb;112(2):198-203.